

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ШИРОКИЙ И МНОГОГРАННЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОМЕН

© Ольга Александровна Маталыгина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Ольга Александровна Маталыгина — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней. E-mail: omatalygina@mail.ru

РЕЗЮМЕ: в статье обсуждаются условия появления феномена антибиотикорезистентности, в том числе с позиции эволюционных и экологических взаимоотношений в бактериальном микромире. Разбираются механизмы защиты бактериальной клетки от антибиотиков. Приводятся исследования по изучению причинно-следственных отношений между феноменом антибиотикорезистентности, ухудшением иммунитета и другими негативными последствиями, связанными с уменьшением представительства бактерий симбионтов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотикорезистентность; бактерии-мутанты; иммунодепрессия

ANTIBIOTIC RESISTANCE AS A BROAD AND MULTIFACETED BIOLOGICAL PHENOMENON

© Olga A. Matalygina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Olga A. Matalygina — Ph.D., assistant professor of propaedeutics of childhood diseases.
E-mail: omatalygina@mail.ru

SUMMARY: the article discusses the conditions for the emergence of the phenomenon of antibiotic resistance, including from the position of normal evolutionary and environmental relationships in the bacterial microcosm. Mechanisms to protect bacterial cells from antibiotics are being investigated. Studies are given to study the causal relationship between the phenomenon of antibiotic resistance, the deterioration of immunity and other negative effects associated with the reduction of the representation of symbiont bacteria.

KEY WORDS: antibiotic resistance; mutant bacteria; immunodepression

Антимикробная резистентность входит в 10 главных проблем мирового здравоохранения, объявленных ВОЗ в 2019 году. Причинами этого являются: высокая скорость распространения устойчивости микроорганизмов, в том числе, условно-патогенных бактерий к антибактериальным препаратам, формирование биопленок, обладающих повышенной устойчивостью к эффекторам иммунной системы и лекарственной полирезистентностью; обнаружением в бактериальных геномах «патогенных островков» с генами антибиотикорезистентности и высокой скорости их передачи; с утратой продуцируемыми живой бактериальной клет-

кой энзиматических систем, необходимых для физиологии человека. В научно-медицинской литературе антибиотикорезистентности даже придают статус «вновь появившейся смертельной болезни» [1].

27 февраля 2017 года Всемирная организация здравоохранения опубликовала список устойчивых к действию антибиотиков «приоритетных патогенов» — двенадцати видов бактерий, которые представляют наибольшую угрозу для здоровья человека. Они разделены на три группы: крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные [2].

Первая группа представлена микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, которые в результате присоединения к неинфекционным заболеваниям (например, ожогам, травмам) могут вызывать тяжелые и часто — смертельные инфекции, такие как сепсис и пневмонии. В эту группу включены *Acinetobacterspp.*, *Pseudomonasssp.* и различные виды семейства *Enterobacteriaceae* (включая *Klebsiellaspp.*, *E. coli.*, *Serratiaspp.* и *Proteus spp.*). У этих бактерий сформировалась устойчивость к действию широкого ряда антибиотиков, включая карбопены и цефалоспорины третьего поколения, которые являются препаратами выбора при лечении инфекционных заболеваний с множественной лекарственной устойчивостью [3].

Во вторую группу (высокой приоритетности) включены бактерии с растущей лекарственной устойчивостью: *Enterococcus faecium*, который проявляет устойчивость к ванкомицину; *Staphylococcus* — к метициллину и ванкомицину; *Helicobacter pylori* — к кларитромицину; *Campylobacterspp.* — к фторхинолонам; *Salmonella spp.* — к фторхинолонам; *Neisseria gonorrhoeae* — к цефалоспорином и фторхинолонам [4].

В третью вошли такие микроорганизмы, как *Streptococcus pneumoniae*, устойчивый к пенициллину; *Haemophilus influenza* — к ампициллину; *Shigella spp.* — к фторхинолонам [5].

Особое внимание уделено микобактериям туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [6].

Связывая антибиотикорезистентность с нерациональным применением антибиотиков, мы не должны забывать, что этот феномен уходит своими корнями в экологические и эволюционные отношения между самими микроорганизмами, сложившиеся задолго до появления человека как биологического вида. Подтверждением этого является факт обнаружения антибиотикорезистентных клеток в микробных сообществах вечной мерзлоты с возрастом в сотни тысяч — миллионы лет [7]. В ближайшей истории (40-е годы 20 века) мы находим «открытие» микроорганизмов, выживающих при антибиотической атаке, когда еще не было широкого использования антибиотиков. В 1944г они были названы персистерями — выживающими бактериями, способными в свежей среде воспроизводить такую же популяцию [8]. Исследования 50-х показали, что из 30 штаммов *E. coli* 4 обладали АР; из 433 штаммов *Enterobact.* 24% переносили плазмиды и обладали антибиотикорезистентностью.

В настоящее время феномен антибиотикорезистентности рассматривается как бактериальный аналог иммунитета, частный случай эволюционно сформированной адаптации микробных популяций к внешним воздействиям, предназначенный для их выживания [9, 10]. В природе есть большое количество бактерий — изначальных носителей генов антибиотикорезистентности. Логично предположить, что у некоторых из них они защищают бактерии от тех антибиотиков, которые сами же бактерии и продуцируют. Примером могут служить стрептомицеты.

Бактерии используют различные механизмы защиты, зачастую сразу несколько [11]. Их классифицируют следующим образом: 1) модификация антибиотиков (детоксикация). Заключается в разрушении антибиотика еще до его проникновения в цитоплазму клетки. При этом мишени антибиотиков в цитоплазме клетки остаются интактными. Осуществляется с помощью расщепления антибиотика специфическими ферментами; 2) уменьшение проницаемости стенки бактерии для антибиотиков и/или выкачивание его из клетки («efflux pump») быстрее, чем антибиотик поразит свои мишени; 3) структурные изменения в молекулах, являющихся мишенями для антибиотиков. Проникший в клетку антибиотик не находит свои мишени и не может блокировать биохимические процессы; 4) продукция бактерией альтернативных мишеней (ложных целей), которые резистентны к ингибирующему действию антибиотика. Они связывают антибиотик и лишают его возможности поразить настоящие мишени [12, 13].

В последние годы обнаружены и другие механизмы, например, формирование метаболического «шунта» (приобретение генов метаболического пути, альтернативного тому, который ингибируется антибиотиком), сверхэкспрессия молекулы-мишени и др.

Устойчивость бактерий определяется генами [14]. Современная база данных по антибиотикорезистентности насчитывает 20000 потенциально антибиотикорезистентных генов [15].

Появление новых антибиотикоустойчивых генотипов происходит за счет горизонтального переноса генов устойчивости посредством трансформации (переноса в компетентную клетку экзогенной ДНК), трансдукции (переноса ДНК при вирусной, фоновой инфекции), конъюгации (переноса ДНК конъюгативными плазмидами и транспозонами) [16, 17]. Передача генов происходит с высокой скоростью, приводя к феномену множественной резис-

стентности [18]. Примером таких бактерий являются *Mycobacterium tuberculosis*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*. Совокупность всех генов антибиотикорезистентности у микроорганизмов обозначена как «резистом» [19].

Источником генов антибиотикорезистентности является окружающая среда: почва, водоемы, птицы и животные [18]. Широкое использование антибиотиков в сельском хозяйстве привело к их появлению в продуктах питания. В современном мире одним из главных источников антибиотикорезистентности является использование антибиотиков для лечения инфекционных заболеваний.

Резервуар антибиотикорезистентных генов расширяется также за счет антибиотикотерапии детей раннего возраста. По данным Zhang, антибиотики получают 50% детей в возрасте от рождения до 18 месяцев; в большинстве случаев назначаются амоксициллин и азитромицин [20]. Высказано предположение, что повторяющаяся антибиотикотерапия ребенка на первом году жизни может формировать резистентность ко всем антибиотикам [21].

Интересно, что резистом младенца устанавливается и сохраняется в последующем даже у абсолютно здоровых детей первого года при отсутствии антибиотикотерапии [22]. Есть мнение, что основой его формирования может быть молоко матери, которое содержит антибиотикорезистентные бактерии [23].

Гены антибиотикорезистентности могут появляться также у непатогенных бактерий кишечной микрофлоры [24, 25, 26].

Значение антибиотикорезистентности состоит не только в том, что мы лишаемся антибиотиков — мощного лечебного инструмента, но и в том, что она представляет собой симптом надвигающейся биологической катастрофы. Ее суть — в вытеснении симбионтного бактериального микромира вирусами и бактериями-мутантами. Последствия этого процесса для здоровья могут быть катастрофическими. Дело в том, что между бактериями и вирусами существует эволюционно-экологический антагонизм, служащий важнейшим механизмом защиты человека от длительной персистенции вирусов. Симбионтные бактерии желудочно-кишечного тракта, присутствующие в нем в достаточном количестве, способны сдерживать вирусную агрессию за счет вырабатываемых ими нуклеолитических ферментов (ДНКазы и РНКазы), которые растворяют вирусную нуклеиновую кислоту независимо от вида вируса [27]. При разрушении этого биологического барьера вирусы

получают легкий доступ в организм, возможность внутриклеточного паразитирования и длительного персистирования. К сожалению, у современного человека эта тенденция все более и более укрепляется. Заселяя организм, вирусы нередко формируют различные формы вирусоносительства: латентную, хроническую рецидивирующую и медленную вирусную инфекцию, к которой относится известная ВИЧ-инфекция. [27, 28].

Антибактериальные средства не только разрушают экосистему, но и изменяют свойства симбионтных бактерий, которые стремительно превращаются в патогены. Широкое представительство приобретают L-формы бактерий, у которых прекращается синтез клеточной стенки, что приводит к потере способности продуцировать ДНКазы и РНКазы. При уменьшении действия трансформирующих факторов некоторые из них могут восстанавливать клеточную стенку, однако этот процесс сопровождается повышением их вирулентности и способности приводить к тяжелым инфекционным заболеваниям, которые почти не поддаются лечению антибиотиками.

Полноценная структура бактериальных клеток с сохранением поверхностных антигенов клеточной стенки является важнейшим условием формирования и поддержания иммунитета ребенка. К моменту рождения морфологическая структура иммунной системы имеет высокую степень готовности, но в функциональном отношении она слаба. Процесс ее функционального становления, созревание вторичных органов, количественное и качественное соотношение иммунокомпетентных клеток, синтез неспецифических и специфических факторов защиты осуществляется под непосредственным влиянием микроорганизмов. От силы и постоянства их антигенного воздействия зависят характер и форма иммунного ответа, функциональная дифференцировка Т- и В-лимфоцитов, выработка иммуноглобулинов. Бактериально активированные макрофаги обладают широким спектром эффекторных свойств, защищая организм как от бактерий и вирусов, так и от опухолевых клеток.

Поскольку для развития и поддержания иммунной системы в тонусе необходимы антигены полноценных симбионтов, то утрата нормального бактериального микробиоценоза осложняется недоразвитостью и неполноценностью иммунной системы. Это приводит к состоянию иммунодепрессии и появлению повышенной чувствительности к инфекциям. Следствие — неизбежность тяжелых инфекционных

заболеваний, в природе которых вирусная причина выходит на первый план.

Есть и другие негативные последствия утраты организмом нормальной внеклеточной бактериальной среды. Так, в условиях симбиотных взаимоотношений стрептококки гр. А производят уникальный комплекс энзимов, поддерживающих кровь в жидком состоянии. Бактериальная стрептокиназа активирует систему пламина, а та, в свою очередь, обеспечивает растворение тромбов в сосудах. Мутирование стрептококков сопряжено с депрессией фибринолиза быстрого действия, со спонтанным внутрисосудистым тромбообразованием и его последствиями — инфарктом миокарда, инсультом, тромбоэмболией [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снизить распространенность антибиотикорезистентных генов в окружающей среде в настоящее время представляется маловероятным, поэтому основные усилия направлены на сдерживание этого процесса.

С этой целью разрабатываются международные программы и стратегии, создаются общества и ассоциации, принимаются декларации. Из последних можно назвать «Всемирную декларацию по борьбе с антибиотикорезистентностью» (Канада, 2002 г.), и «Программу 10x20», рассчитанную на разработку 10 новых антибиотиков, эффективных и пригодных к применению уже в 2020 г. Создана коалиция из 40 биофармацевтических компаний, ориентированных на открытие и разработку новых противомикробных препаратов.

Перспективным направлением можно считать регулирование антибиотикотерапии в клинической практике (особенный контроль в педиатрии и неонатологии); снижение использования антибиотиков в сельском хозяйстве; создание вакцин, обеспечивающих активный иммунитет против болезней, вызываемых конкретными инфекционными агентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Courvalin P. Why is antibiotic resistance a deadly emerging disease? Clin. Microbiol. Infect. 2016; 22: 405–7.
2. ВОЗ. Выпуск новостей. 2017. Доступен по: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibioticsneeded/> ru/
3. Li H., Liu F., Zhang Y., et al. Evolution of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Revealed through Whole-Genome Sequencing and Comparative Genomic Analysis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015; 59(2): 1168–76. DOI: 10.1128/AAC.04609–14.
4. Costa S. S., Viveiros M., Rosato A. E. et al. Impact of efflux in the development of multidrug resistance phenotypes in *Staphylococcus aureus*. BMC Microbiology. 2015; 15. DOI: 10.1186/s12866-015-0572-8.
5. Chang H.-H., Cohen T., Grad Y. H. et al. Origin and Proliferation of Multiple-Drug Resistance in Bacterial Pathogens. Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR. 2015; 79(1): 101–16. DOI: 10.1128/MMBR.00039–14.
6. ВОЗ. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью. Доступен по: <http://www.who.int/tb/challenges/xdr/faqs/ru/>.
7. Петрова М. А., Горленко Ж. М., Щербатова Н. А., Миндлин С. З. Новый мобильный элемент ISPsy1 древнего штамма *Psychrobacter maritimus*: перемещение в клетках *Escherichia coli* K-12 и образование сложных транспозонов. Генетика. 2012; 48(3): 324–32.
8. Bigger J. W. Treatment of staphylococcal infections with penicillin. Lancet. 1944; (II): 497–500.
9. Gillings M. R., Stokes H. W. Are humans increasing bacterial evolvability? Trends in ecology & evolution. 2012; 27(6): 346–52.
10. Leisner J. J., Jorgensen N. O. G., Middelboe M. Predation and selection for antibiotic resistance in natural environments. Evolutionary Applications. 2016; 9(3): 427–34. DOI: 10.1111/eva.12353
11. Ghai I., Ghai S. Exploring bacterial outer membrane barrier to combat bad bugs. Infection and Drug Resistance. 2017; 10: 261–73. DOI: 10.2147/idr.s144299.
12. Hawkey P. M. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. British Medical Journal. 1998; 317(7159): 657–60. DOI: 10.1136/bmj.317.7159.657
13. Schroeder M., Brooks B. D., Brooks A. E. The Complex Relationship between Virulence and Antibiotic Resistance. Genes. 2017; 8(1): 23. DOI: 10.3390/genes8010039.
14. Nikolaidis I., Favini-Stabile S., Dessen A. Resistance to antibiotics targeted to the bacterial cell wall. Protein Science: A Publication of the Protein Society. 2014; 23(3): 243–59. DOI: 10.1002/pro.2414
15. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol. And Molecular Biology Rev. 2010; 9: 417–33.
16. Žgur-Bertok D. Phenotypic heterogeneity in bacterial populations. Acta agriculturae Slovenica. 2007; 90(1): 17–24.
17. Магданова Л. А., Голясная Н. В. Гетерогенность как адаптивное свойство бактериальной популяции. Микробиология. 2013; 82(1): 3–13.
18. Martinez J. General principles of antibiotic resistance in bacteria. In: Drug Discovery today. Technologies. Ed: K. Lam, H. Timmersman. 2014: 31–9.
19. Perry J., Westman E., Wrught G. The antibiotic resistance: what's new? Current Opin. Microbiol. 2014; 21: 45–50.

20. Zhang T., Smith M., Camp P. et al. Prescription drug dispensing profiles for one million children: a population-based analysis. *J. Clin. Pharmacol.* 2013; 69: 581–8.
21. Lee H., Molla M., Cantor C., Collins J. Bacterial charity work leads to population-wide resistance. *Nature.* 2010; 467: 82–5.
22. Gibson M., Croft T., Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr. Opin. Microbiol.* 2015; 27: 51–6.
23. Zhang L., Kinkelaar D., Huang Y. et al. Acquired antibiotic resistance: are we born with it? *Applied and Environ. Microbiol.* 2011; 10: 7134–41.
24. Bush K., Jacoby G. A., Medeiros A. A. A functional classification scheme for beta-lactamases and for its correlation with molecular-structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1995; 39(6): 1211–1233. DOI: 10.1128/AAC.39.6.1211
25. Verraes C., Van Boxtael S., Van Meervenne E., et al. Antimicrobial Resistance in the Food Chain: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2013; 10(7): 2643–69. DOI: 10.3390/ijerph10072643
26. Wright G. Antibiotic resistance on the environment: a link to the clinic? *Current Opinion on Microbiol.* 2010; 13: 589–94.
27. Черешнев В. А., Морова А. А., Рямзина И. Н. Биологические законы и жизнедеятельность человека (метод многофункциональной восстановительной биотерапии). Россия–Чехия, 2000. Доступен по: <http://www.disus.ru/knigi/421039-1-biologicheskie-zakoni-zhiznesposobnost-cheloveka-metod-mnogofunkcionalnoy-vosstanovitelnoy-bioterapii-vachereshnev.php>
28. Черешнев В. А., Циммерман Я. С., Морова А. А. Причины и последствия разрушения природной экологической системы «макроорганизм-эндосимбионтные бактерии», выработанной в процессе эволюции и естественного отбора. *Клин. мед.*, 2001; 9: 4–8.
5. Chang H.-H., Cohen T., Grad Y.H. et al. Origin and Proliferation of Multiple-Drug Resistance in Bacterial Pathogens. *Microbiology and Molecular Biology Reviews:* MMBR. 2015; 79(1): 101–16. DOI: 10.1128/MMBR.00039-14.
6. VOZ. Tuberkuloz s shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu. [Highly drug resistant tuberculosis]. Dostupen po: <http://www.who.int/tb/challenges/xdr/faqs/ru/>. (in Russian).
7. Petrova M.A., Gorlenko Zh. M., Shcherbatova N.A., Mindlin S.Z. Novyy mobil'nyy element ISPsy1 drevnego shtamma *Psychrobacter maritimus*: peremeshcheniye v kletkakh *Escherichia coli* K 12 i obrazovaniye slozhnykh transpozonov. [New mobile element ISPsy1 of the ancient strain *Psychrobacter maritimus*: movement in *Escherichia coli* K 12 cells and the formation of complex transposons]. *Genetika.* 2012; 48(3): 324–32. (in Russian).
8. Bigger J. W. Treatment of staphylococcal infections with penicillin. *Lancet.* 1944; (II): 497–500.
9. Gillings M. R., Stokes H. W. Are humans increasing bacterial evolvability? *Trends in ecology & evolution.* 2012; 27(6): 346–52.
10. Leisner J. J., Jorgensen N. O.G., Middelboe M. Predation and selection for antibiotic resistance in natural environments. *Evolutionary Applications.* 2016; 9(3): 427–34. DOI: 10.1111/eva.12353
11. Ghai I., Ghai S. Exploring bacterial outer membrane barrier to combat bad bugs. *Infection and Drug Resistance.* 2017; 10: 261–73. DOI: 10.2147/idr.s144299.
12. Hawkey P.M. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *British Medical Journal.* 1998; 317(7159): 657–60. DOI: 10.1136/bmj.317.7159.657
13. Schroeder M., Brooks B. D., Brooks A. E. The Complex Relationship between Virulence and Antibiotic Resistance. *Genes.* 2017; 8(1): 23. DOI: 10.3390/genes8010039.
14. Nikolaidis I., Favini-Stabile S., Dessen A. Resistance to antibiotics targeted to the bacterial cell wall. *Protein Science: A Publication of the Protein Society.* 2014; 23(3): 243–59. DOI: 10.1002/pro.2414
15. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. And Molecular Biology Rev.* 2010; 9: 417–33.
16. Žgur-Bertok D. Phenotypic heterogeneity in bacterial populations. *Acta agriculturae Slovenica.* 2007; 90(1): 17–24.
17. Magdanova L.A., Golyasnaya N. V. Geterogenost' kak adaptivnoye svoystvo bakterial'noy populatsii. [Heterogeneity as an adaptive property of the bacterial population]. *Mikrobiologiya.* 2013; 82(1): 3–13. (in Russian).
18. Martinez J. General principles of antibiotic resistance in bacteria. In: *Drug Discovery today. Technologies.* Ed: K. Lam, H. Timmersman. 2014: 31–9.
19. Perry J., Westman E., Wrught G. The antibiotic resistome: what's new? *Current Opin. Microbiol.* 2014; 21: 45–50.

REFERENCES

1. Courvalin P. Why is antibiotic resistance a deadly emerging disease? *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22: 405–7.
2. VOZ. Vypusk novostey. [News release]. 2017. Dostupen po: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibioticsneeded/ru/> (in Russian).
3. Li H., Liu F., Zhang Y., et al. Evolution of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Revealed through Whole-Genome Sequencing and Comparative Genomic Analysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2015; 59(2): 1168–76. DOI: 10.1128/AAC.04609-14.
4. Costa S. S., Viveiros M., Rosato A. E. et al. Impact of efflux in the development of multidrug resistance phenotypes in *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiology.* 2015; 15. DOI: 10.1186/s12866-015-0572-8.

20. Zhang T., Smith M., Camp P. et al. Prescription drug dispensing profiles for one million children: a population-based analysis. *J. Clin. Pharmacol.* 2013; 69: 581–8.
21. Lee H., Molla M., Cantor C., Collins J. Bacterial charity work leads to population-wide resistance. *Nature.* 2010; 467: 82–5.
22. Gibson M., Croft T., Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr. Opin. Microbiol.* 2015; 27: 51–6.
23. Zhang L., Kinkelaar D., Huang Y. et al. Acquired antibiotic resistance: are we born with it? *Applied and Environ. Microbiol.* 2011; 10: 7134–41.
24. Bush K., Jacoby G. A., Medeiros A. A. A functional classification scheme for beta-lactamases and for its correlation with molecular-structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1995; 39(6): 1211–1233. DOI: 10.1128/AAC.39.6.1211
25. Verraes C., Van Boxtael S., Van Meervenne E., et al. Antimicrobial Resistance in the Food Chain: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2013; 10(7): 2643–69. DOI: 10.3390/ijerph10072643
26. Wright G. Antibiotic resistance on the environment: a link to the clinic? *Current Opinion on Microbiol.* 2010; 13: 589–94.
27. Chereshev V. A., Morova A. A., Ryamzina I. N. *Biologicheskiye zakony i zhiznedeyatel'nost' cheloveka (metod mnogofunktsional'noy vosstanovitel'noy bioterapii).* [Biological laws and human activity (multifunctional restorative biotherapy method)]. Rossiya–Chekhiya, 2000. Dostupen po: <http://www.disus.ru/knigi/421039-1-biologicheskie-zakoni-zhiznesposobnost-cheloveka-metod-mnogofunktsionalnoy-vosstanovitelnoy-bioterapii-vachereshnev.php> (in Russian).
28. Chereshev V. A., Tsimmerman Ya. S., Morova A. A. Prichiny i posledstviya razrusheniya prirodnoy ekologicheskoy sistemy «makroorganizm-endosimbiontnyye bakterii», vyrabotannoy v protsesse evolyutsii i yestestvennogo otbora. [The causes and consequences of the destruction of the natural ecological system “macroorganism-endosymbiotic bacteria” developed in the process of evolution and natural selection]. *Klin. med.*, 2001; 9: 4–8. (in Russian).