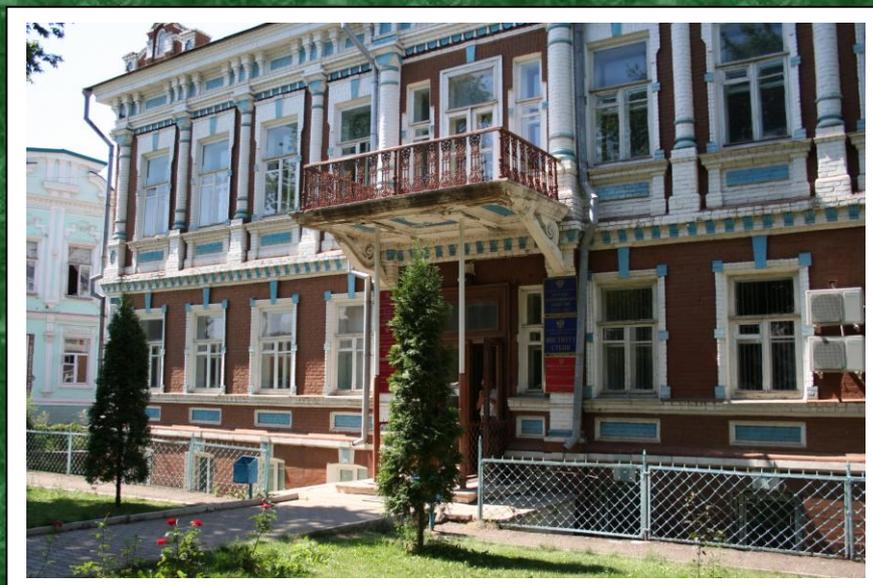


ISSN 2304-9081

Учредители:
Уральское отделение РАН
Оренбургский научный центр УрО РАН

Бюллетень
Оренбургского научного центра
УрО РАН
(электронный журнал)



2012 * № 3

On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

© Л.М. Азнабаева, 2012

УДК 579.61

Л.М. Азнабаева

«МИКРОБНЫЕ СОЦИУМЫ» ИЛИ ЖИЗНЬ МИКРООРГАНИЗМОВ НА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧКАХ

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия

Микробный социум – это сообщество микроорганизмов со сложными взаимовлияниями между «гражданами», со своим «языком» общения и закономерностями развития. В работе представлен обзор данных литературы и собственных исследований о составе микрофлоры слизистой оболочки миндалин у здоровых людей и при различных заболеваниях, особенностях взаимодействий микроорганизмов в ассоциациях, описаны разработанные в Институте клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН методы изучения взаимодействия микроорганизмов *in vitro*, способы диагностики хронического тонзиллита и выбора антимикробного препарата, подавляющего рост возбудителя заболевания, но сохраняющего при этом полезную флору человека, микробиологические критерии диагностики хронического тонзиллита у часто болеющих детей.

Ключевые слова: ассоциации микроорганизмов, межмикробные взаимодействия, микрофлора слизистой миндалин, диагностика хронического тонзиллита.

L.M. Aznabaeva

«MICROBIC SOCIETIES» OR LIFE OF MICROORGANISMS ON MUCOUS MEMBRANES

Institute of cellular and intercellular symbiosis UrB RAS, Orenburg, Russia

The microbial society is a community of microorganisms with difficult interferences between "citizens", with "language" of communication and regularities of development. In work the review of data of literature and own researches about structure of microflora of a tonsills mucous membrane of healthy people is presented and at various diseases, features of interactions of microorganisms in associations, methods for studying the microorganisms interaction *in vitro*, ways for diagnostics of chronic tonsillitis and a choice of the antimicrobial preparations suppressing growth of the causative agent of disease, but the person keeping thus useful flora, microbiological criteria for diagnostics of chronic tonsillitis at often ill children are described developed at Institute of cellular and intercellular symbiosis of UrB RAS.

Keywords: associations of microorganisms, intermicrobic interactions, microflora of tonsil mucous, diagnostics of chronic tonsillitis.

За микробами последнее слово!

Л. Пастер.

С тех пор как человеческий глаз впервые увидел микроорганизмы минуло четыре столетия. Все эти годы микробиология раскрывает ту огромную роль,

которую играют микроорганизмов в жизни человека. Человек живет в мире микроорганизмов, которые не только населяют все окружающее пространство – почву, воздух, воду, но и существуют внутри нас. Микроорганизмы живут в полости рта, на слизистых оболочках носоглотки, трахеи, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых органов. Микроорганизмы обитают на коже, в сальных и потовых железах. Совокупность микроорганизмов, обитающих в организме человека, составляют нормальную микрофлору, которая формируется с момента рождения и не покидает его до смерти.

Все формы органического мира нашей планеты возникли, эволюционировали и существуют в настоящее время в сложнейших сообществах на определенной территории, называемой биотопом. Сами микроорганизмы живут в сообществах или ассоциациях, которые называют микробиоценозами. Микробиоценозы (совокупность микроорганизмов в зоне их обитания – биотопе) тела человека представляют собой сложные системы, которые характеризуются многокомпонентностью и количественным разнообразием. Самой многочисленной группой являются межбактериальные ассоциации. Микробиоценоз желудочно-кишечного тракта включает до 500 видов бактерий [12, 32], кожный эпителий – до 10 видов бактерий [38], микрофлора ротовой полости представлена более чем 300 видами бактерий [48], биоценоз слизистой оболочки миндалин – до 20 видов бактерий [30], в состав влажной биотопы входят более 50 видов микроорганизмов [11, 27]. Вторая группа – это вирусно-бактериальные ассоциации. При хронической ЛОР-патологии имеет место высокая частота (82,9%) инфицированности биоптатов небных миндалин КОС, пептострептококками, золотистым стафилококком в ассоциации с герпетическими вирусами Эпштейн-Барра, реовирусами, аденовирусами, герпетическими вирусами HSV I и II, CMV [14]. В таких ассоциациях может происходить изменение ферментативных, антигенных, токсигенных, фаголизательных свойств у бактерий при действии вирусов [3, 22]. Третья группа – грибково-бактериальные ассоциации. Существование грибково-бактериальных ассоциаций имеет «универсальный» характер и не зависит от конкретного биотопа. Эти ассоциации встречаются при дисбактериозах кишечника [8], инфекциях верхних дыхательных путей [15], репродуктивного тракта [19].

Представители нормальной микрофлоры слизистых оболочек и кожи человека относятся к условно-патогенным (потенциально опасным) видам. Это зна-

чит, что при определенных условиях внешней среды (будь то влияния организма-хозяина – его иммунной системы или же влияния бактерий-ассоциантов) они могут вызвать заболевание.

Микробная флора биоценоза слизистой оболочки верхних дыхательных путей претерпевает изменения у лиц, страдающих различными заболеваниями [31]. Анализ особенностей микрофлоры зева у детей в отделениях интенсивной терапии показал, что у таких больных происходит замещение индигенной микрофлоры на несвойственные в норме энтерококки, грамотрицательные энтеро- и неферментирующие бактерии, и сведение флоры к монокультуре [4, 21, 24]. Наблюдение за состоянием микрофлоры зева в пред- и послеполетный период у космонавтов позволило выявить уменьшение колонизационной резистентности слизистой оболочки, увеличение частоты выделения условно-патогенных бактерий, что, по-видимому, отражало влияние психоэмоционального напряжения [7]. В патологических условиях, к которым можно отнести оперативные вмешательства на различных органах, происходит селекция условно-патогенных бактерий, обладающих факторами патогенности и персистенции, резко снижается количество лактобактерий, бифидобактерий, энтерококков, аэрококков [12]. В результате возникает и поддерживается транслокация микробов и токсинов в кровяное русло и инфицирование мягких тканей [20]. Условно-патогенные микроорганизмы - представители нормальной микрофлоры тела человека могут явиться этиологическими агентами гнойно-септических заболеваний. Ведущая роль принадлежит грамположительным коккам, в первую очередь коагулазоотрицательным стафилококкам [26].

Аутомикрофлора поверхностных биотопов при некоторых системных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах (СЗСТ и СВ) претерпевает значительные изменения. Установлено, что патогенная и условно-патогенная микрофлора, наиболее часто колонизирующая кожу и слизистые оболочки носа и зева больных некоторыми СЗСТ и СВ, обладает значительным набором ферментативных свойств и полирезистентна к широкому спектру антибиотиков [33], являясь потенциальным фактором развития эндогенных инфекционных осложнений [17, 34]. У лиц, страдающих бронхиальной астмой, имеет место резкое снижение колонизационной резистентности задней стенки глотки [11]. Расширяется спектр и увеличивается число микробов-ассоциантов, выделяются нехарактерные для данного биотопа в норме микроорганизмы: эн-

теробактерии, псевдомонады, ацинетобактеры, условно-патогенные виды стрептококков, нейссерий, гемофилов [16, 49].

Взаимодействия между микроорганизмами в ассоциациях подобны взаимоотношениям в социуме людей. Сложнейшие взаимовлияния между микроорганизмами, «язык» их общения является предметом изучения одной из отраслей микробиологии - микроэкологии.

Микроорганизмы общаются между собой. Это общение может быть как взаимовыгодным (синегидным), так и приводить к гибели одного из ассоциантов (антагонистическим). В любом случае возникают изменения биологических свойств микроорганизмов. Продукты жизнедеятельности, вырабатываемые одними микробами, могут стимулировать рост, размножение других микробов, проявление их болезнетворных свойств, то есть оказывать синергидный характер взаимодействия. Известно, что ботулизм является одним из тяжелых заболеваний человека и характеризуется поражением центральной нервной системы (головного и спинного мозга). Возникает в результате употребления в пищу продуктов, содержащих один из сильнейших природных ядов (токсинов) - ботулотоксин, который вырабатывается микроорганизмом *Clostridium botulinum*. В 60-х годах прошлого века уже было установлено, что если произошло попадание в пищевые продукты не только возбудителя ботулизма, но и другого микроба - золотистого стафилококка, синтез ботулотоксина усиливается [25]. Наличие на слизистой оболочке миндалин человека ассоциаций возбудителя дифтерии с болезнетворными стафилококками и стрептококками приводит к тяжелой интоксикации организма хозяина за счет усиления действия дифтерийного токсина ферментами кокков [36].

Кроме взаимного усиления, взаимодействие микроорганизмов может сопровождаться обратным явлением - взаимным подавлением (антагонизм). Микробный антагонизм широко распространен среди стрептококков – постоянных представителей микробиоценоза носоглотки здоровых людей. Представители нормальной микрофлоры кожи - коринебактерии, анаэробные спорообразующие бактерии, коагулазоотрицательные стафилококки - обеспечивают защиту ее от заселения возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний за счет подавления роста последних [38]. Лактобациллы влагалищного биотопа продуцируют перекись водорода, обладают способностью прикрепляться к поверхности эпителия, обеспечивая устойчивость биоценоза влагалища к заселению возбу-

дителями заболеваний [18]. Обусловленные продуктами микробов процессы подавления и усиления различных биологических свойств нельзя рассматривать как два несвязанных между собой противоположных явления. Они зависят от условий существования микробов, могут протекать параллельно или переходить друг в друга.

В связи с техногенным загрязнением окружающей среды отмечается рост числа различных форм нарушений баланса нормальной микрофлоры человека [10]. Формируются новые микробные сообщества - патоценозы, когда на смену нормальной микрофлоры биотоп заселяют возбудители заболевания, что приводит к длительным, хроническим инфекциям.

Каковы же особенности межмикробных взаимодействий, почему при взаимодействии одних видов микроорганизмов мы наблюдаем усиление биологических свойств, тогда как ассоциация других приводит к снижению продукции изучаемого фактора, каков «язык» общения микроорганизмов? Эти вопросы интересуют многих ученых, а ученых-врачей в первую очередь, так как полученные знания помогут в прогнозировании возникновения и исхода заболевания, связанного с изменениями состава микрофлоры. Умение регулировать продукцию различных факторов микроорганизмов поможет в профилактике и лечении различных заболеваний микробной природы.

В лаборатории экологии микроорганизмов ИКВС УрО РАН в 1997 году начались исследования взаимодействий бактерий на слизистой оболочке миндалин здоровых людей и больных хроническим тонзиллитом. Объект исследований – больные хроническим тонзиллитом был выбран не случайно. Миндалины являются одними из входных «ворот» на пути любого микроорганизма в организм человека. Имеются данные об отрицательном влиянии тонзиллогенной интоксикации организма на состояние общего иммунитета [41], сердечно-сосудистой системы [13], физическое развитие детей и подростков [28], а также на репродуктивную систему женщин детородного возраста [35]. Доминирующую роль в развитии хронической патологии ЛОР органов играют стафилококки [37, 39, 40, 47] и пептострептококки в ассоциации в условно- и облигатно-патогенными бактериями [5, 6, 28] и дрожжеподобными грибами рода *Candida* [15, 23, 29]. Имеющиеся в литературе данные дают представление о свойствах отдельно каждого микроорганизма. Принимая во внимание тот факт, что любой биоценоз – это совокупность популяций нескольких микроорганизмов, было

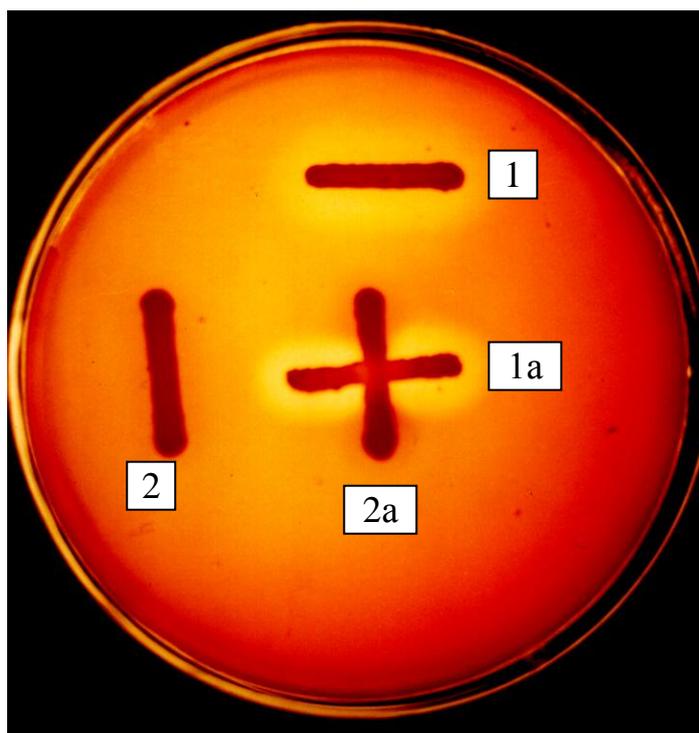
решено изучить, как влияют одни микроорганизмы на жизнедеятельность других, каким образом происходит взаимодействие их между собой и как эти знания могут помочь в диагностике и лечении пациентов?

На первом этапе необходимо было изучить количественный и качественный состав факультативно-анаэробной (способной жить как при наличии кислорода, так и сохранять свою жизнедеятельность при экстремально низких его концентрациях) микрофлоры. Используя классические бактериологические методы выделения и идентификации микроорганизмов, было установлено, что микрофлора слизистой оболочки миндалин была представлена 8 родами микроорганизмов. В биоценозе здоровых людей чаще встречались штаммы рода *Streptococcus*, от больных хроническим тонзиллитом в большем проценте случаев выделялись микроорганизмы родов *Staphylococcus*, *Klebsiella* и *Neisseria*. Установлены основные виды индигенной микрофлоры здоровых людей. Выявлена прямая корреляционная зависимость между экспрессией факторов патогенности штаммами условно-патогенных видов бактерий из биоценоза больных хроническим тонзиллитом, что дало возможность говорить о способности микроорганизмов, выделенных из патогеноза, длительно находится в организме человека, поддерживая хронический инфекционный процесс. Проведенные исследования позволили предложить способ выявления группы детей с хроническим тонзиллитом среди часто длительно болеющих [1, 46].

Был разработан и апробирован метод, который позволил изучить взаимодействие микроорганизмов *in vitro* [9]. В результате обнаружено, что совместное культивирование бактерий сопровождается изменением у них уровня продукции свойств, отвечающих за возникновение воспалительного заболевания. Причем можно было визуально увидеть кто из симбионтов (от латинского «sim» - вместе и «bios» - жизнь - «живущие вместе») усиливает проявление свойства, а кто ослабляет. Таким образом, стало возможным выявить не только часто встречающиеся пары симбионтов в биоценозе здорового и больного человека, но и оценить изменение уровня продукции болезнетворных факторов в условиях, приближенных к естественным.

На фото 1 представлены взаимодействия двух штаммов, выделенных со слизистой оболочки миндалин обследуемого пациента. Штамм №1 - золотистый стафилококк (*S. aureus*) - возбудитель гнойного процесса, обладает гемолитической активностью - способностью разрушать эритроциты, что приводит

к снижению насыщения крови кислородом. Штамм №2 - эпидермальный стафилококк (*S. epidermidis*) - представитель нормальной флоры, не обладает данным свойством. Вокруг штамма №1 (горизонтальный посев) видна зона разрушения эритроцитов, вокруг штамма №2 (вертикальный посев) такая зона отсутствует. В центре чашки Петри произведен перекрестный посев исследуемых штаммов (опыт). Визуально наблюдается уменьшение зоны разрушения эритроцитов в опыте, называемое «феномен бабочки».



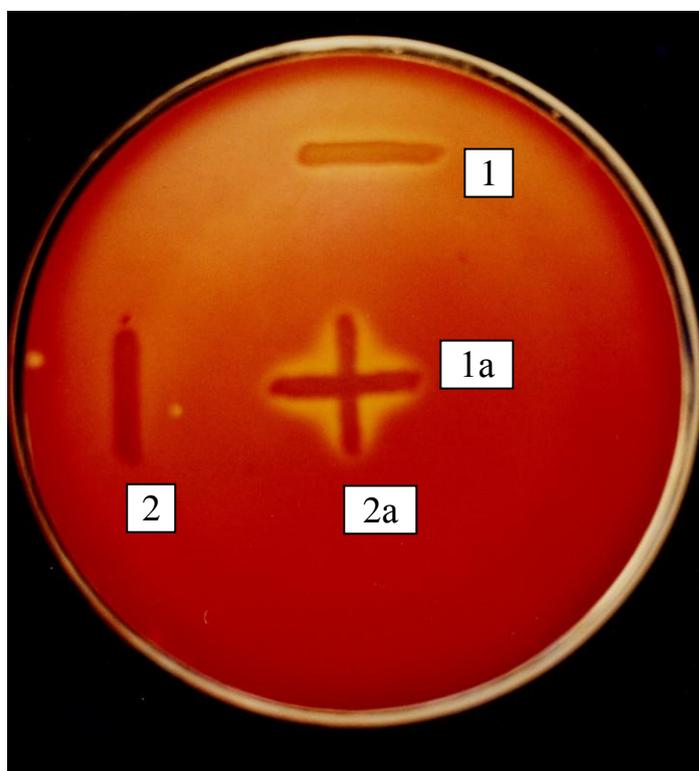
- 1- контрольный посев культуры №1, зона гемолиза равна 9 мм.
- 2- контрольный посев культуры №2, зона гемолиза равна 0 мм.
- 1a – при сокультивировании зона гемолиза вокруг штамма №1 равна 7 мм.
- 2a- при сокультивировании зона гемолиза вокруг штамма №2 равна 0 мм.

Фото 1. Ослабление гемолитической активности при сокультивировании возбудителя болезни и представителя нормальной микрофлоры слизистой оболочки миндалин.

Полученные результаты позволили сделать заключение, что обследуемый больной является бактерионосителем золотистого стафилококка, а формированию такого состояния способствовала собственная микрофлора пациента: представитель нормальной микрофлоры (штамм №2) снижает выработку фактора болезнетворности (гемолитическую активность) штамма - возбудителя болезни (№1) и не дает проявиться инфекции.

На фото 2 представлены взаимодействия двух штаммов условно-патогенных (потенциально опасных) видов микроорганизмов: *S. warneri* (№1) и *S. epidermidis* (№2), выделенных со слизистой оболочки миндалин больного

хроническим тонзиллитом. У штамма №1 (горизонтальный посев) наблюдаем зону разрушения эритроцитов, у штамма №2 (вертикальный посев) такой зоны нет. В центре чашки Петри произведен перекрестный посев исследуемых штаммов. Визуально наблюдается увеличение зоны разрушения эритроцитов (гемолиза) в опыте, что проявляется в виде просветления ромбической формы. Таким образом, при сокультивировании штаммов стафилококков, представителей нормальной микрофлоры микробиоценоза миндалин больного хроническим тонзиллитом происходит взаимное усиление одного из факторов патогенности - гемолитической активности. Это позволило еще раз продемонстрировать двойственную роль нормальной микрофлоры и рассматривать изученные штаммы как возбудителей заболевания.



- 1 - контрольный посев культуры №1, зона гемолиза равна 4 мм.
- 2 - контрольный посев культуры №2, зона гемолиза равна 0 мм.
- 1a - при сокультивировании зона гемолиза вокруг штамма №1 равна 7 мм.
- 2a - при сокультивировании зона гемолиза вокруг штамма №2 равна 6 мм.

Фото 2. Усиление гемолитической активности при сокультивировании условно-патогенных микроорганизмов между собой.

По результатам обследования 100 пациентов (50 больных хроническим тонзиллитом и 50 здоровых людей) была составлена таблица, показывающая особенности изменения продукции факторов болезнетворности при сокультивировании различных пар микроорганизмов в определенных биотопах. Установлено, что представители нормальной микрофлоры (коагулазоотрицательные стафилококки и стрептококки), присутствующие в биоценозе здоровых людей

не влияли на выраженность болезнетворных факторов друг у друга. В условиях болезни имела место значительная активность симбионтов. Взаимодействие между представителями условно-патогенной микрофлоры приводило к усилению инфекционных начал: способности разрушать эритроциты, нарушать целостность клеточной стенки эпителия слизистых, сворачивать плазму крови. Подобные изменения в биологических свойствах наблюдались и при взаимодействии возбудителей заболевания и представителей нормальной микрофлоры, присутствующих в биоценозе больных хроническим тонзиллитом [43].

Наиболее информативным признаком оказалось усиление одного из опасных факторов - лецитовителлазной активности при взаимодействии штаммов *S.aureus* и представителей нормальной микрофлоры. На основе этих данных был разработан способ диагностики хронического тонзиллита [44].

Таким образом, была создана модель взаимодействия микроорганизмов на плотной питательной среде. Это помогло описать особенности жизни бактерий в условиях их ассоциаций в биотопе слизистой оболочки миндалин, выявить наиболее значимые изменения в продукции биологических свойств для постановки диагноза хронического тонзиллита.

С другой стороны, важно не только вовремя поставить правильный диагноз, но и помочь полезным микроорганизмам – представителям нормальной флоры – вытеснить возбудителя из экологической ниши. В этом приходят на помощь антибиотики. Высокая активность антибиотиков в отношении болезнетворных микробов в организме, их малая токсичность для больного обеспечили им главенствующее место среди химиотерапевтических веществ [42]. Для эффективного лечения инфекционных заболеваний и одновременного сохранения нормального биоценоза необходима антибактериальная терапия, способствующая подавлению роста и развития возбудителя, но не влияющая на представителей нормальной микрофлоры данного биотопа. И здесь нам могут помочь знания о жизни и взаимодействии микроорганизмов на слизистых оболочках.

Мы предположили, что взаимодействие микроорганизмов может сопровождаться изменением всех биологических свойств, в том числе и чувствительности к антибиотикам. Используя гибрид описанного выше метода перекрестного посева ассоциантов и известного, часто применяемого в практическом здравоохранении диско-диффузионного метода оценки антибиотикочувствительности, мы изучили изменение чувствительности к антибиотикам при взаимодей-

ствии возбудителя и представителей нормальной микрофлоры [2]. Выявлено, что при сокультивировании штаммов условно-патогенных стрептококков и золотистого стафилококка, а так же условно-патогенных стафилококков и золотистого стафилококка отмечалось повышение устойчивости к изучаемым антибиотикам в 4,1%-38,9% случаев. Полученные знания позволили, во-первых, описать возможный механизм формирования и поддержания патоценоза: вызывая усиление резистентности (устойчивости) к нескольким антибиотикам у условно-патогенной флоры, золотистый стафилококк способствует поддержанию воспалительного процесса, развитию смешанной инфекции за счет подключения условно-патогенных микроорганизмов. Во-вторых, разработать способ выбора эффективного антибиотика для лечения заболеваний микробной этиологии [45]: если в процессе взаимодействия выделенных микроорганизмов происходит снижение устойчивости к антибиотику возбудителя болезни, а устойчивость представителя нормальной микрофлоры не изменяется или повышается, то этот антибиотик рекомендуют для элиминации (устранения) возбудителя из биоценоза, при том своя нормальная, полезная флора не уничтожается и не возникает дисбактериоза.

Микробный социум – это не скопление отдельных микроорганизмов, это жизнь, во всех ее проявлениях: от рождения до смерти, от дружбы до вражды. Сами бактерии - наши помощники и наши враги. И чем больше мы о них знаем, тем полноценнее будет наша жизнь. Знания об изменчивости биологических свойств в микробных сообществах могут помочь диагностировать заболевание, прогнозировать исход болезни, выбрать эффективный препарат, подавляющий рост возбудителя, но сохраняющий нормальную «полезную» флору.

Дальнейшее изучение микробных социумов – молекулярных механизмов и веществ-медиаторов взаимодействия бактерий между собой – открывает перспективы создания новых методов лечения инфекционных заболеваний и профилактики дисбактериозов. Практическим результатом этих исследований будет создание и использование препарата, стимулирующего рост и антагонистическую активность своей собственной, нормальной, адаптированной к определенному человеку микрофлоры. Это приведет к подавлению развития возбудителя заболеваний, сохранению жизни наших микроскопических помощников - нормальной флоры и здоровью человека.

(Исследования выполнены в рамках проекта молодых ученых и аспирантов УрО РАН)

«Характеристика ассоциативного симбиоза верхних дыхательных путей человека».)

Литература.

1. Азнабаева Л.М., Усвяцов Б.Я. Микробиологические критерии диагностики хронического тонзиллита у часто болеющих детей. Педиатрия им. Сперанского. 2012; 91, 2: 57-61.
2. Азнабаева Л.М., Усвяцов Б.Я., Бухарин О.В. Модификация антибиотикорезистентности в условиях микробного симбиоза. Антибиотики и химиотерапия. 2010; 55, 5-6: 14-18.
3. Бакулина Э.В., Олейник И.Т. Теория паразитоценозов и генетический обмен у бактерий. М. Медицина, 1970.
4. Белобородова Н.В., Вострикова Т.Ю. Особенности микрофлоры зева у детей в отделениях интенсивной терапии. Антибиотики и химиотерапия, 1998, 8: 16 - 22.
5. Белов Б.С. Современные аспекты А-стрептококковых инфекций. Инфекции и антимикробная терапия, 2001; 3, 4: 104-109.
6. Белов Б.С. Современные подходы к антибактериальной терапии А-стрептококкового тонзиллита. Инфекции и антимикробная терапия, 2000; 2, 2: 37-39.
7. Бочков И.А., Селин Н.А., Лизько Н.Н., Юрко Л.П. Микрофлора зева у здоровых лиц в условиях экстремальных состояний. Эпидемиология и инфекционные болезни, 1998, 3: 26-30.
8. Бухарин О.В., Валышев А.В., Перунова Н.Б., Челпаченко О.Е., Миронова А.Р., Тарасевич А.В. Бактериально-грибковые ассоциации в условиях колонизации кишечника дрожжеподобными грибами рода *Candida*. ЖМЭИ, 2002, 5: 45-48.
9. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Хуснутдинова Л.М. Некоторые особенности микрофлоры миндалин и межмикробного взаимодействия (в норме и при патологии). Журн. микробиол., 2000, 4 приложение: 82-85.
10. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Чернова О.Л. Биология патогенных кокков. М. Медицина, 2002.
11. Воропаева Е.А. Антибиотикорезистентность и продукция гистамина у бактерий, изолированных из ротоглотки детей, страдающих бронхиальной астмой. Антибиотики и химиотерапия, 2002, 47; 3: 8-13.
12. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Снегова Н.Д. Функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта и последствия ее нарушения после хирургических вмешательств. Антибиотики и химиотерапия, 2000; 45, 9: 24-29.
13. Гречухина Ю.А., Ослопов В.Н., Фазылов В.Х. Особенности иммунной системы и центральной гемодинамики у больных ангиной в зависимости от уровня сердечного тропонина Т в сыворотке крови. Казанский медицинский журнал, 2003, 2: 89-97.
14. Гудима И.А. Микробная колонизация миндалин при хроническом тонзиллите и гипертрофии лимфоидного кольца глотки у детей. Известия вузов Северо-Кавказского региона. Естественные науки, 2001, 2: 77-81, 91.
15. Гудима И.А. Микробные биоценозы при гипертрофии лимфоидного кольца глотки и хроническом тонзиллите у детей. Автореф. дис. ... к.м.н.: Росто-на-Дону, 2002.
16. Гудима И.А., Васильев Л.И., Брагина Л.Е., Сучков И.Ю. Вирусно-бактериально-грибковые ассоциации при хроническом тонзиллите у детей. ЖМЭИ, 2001, 5: 16-20.
17. Дронова О.М. Антибиотики и микроэкология человека и животных. М. 1988.
18. Забирова Т.М. Биологические свойства лактобацилл биотопов человека в норме и при дисбиозах. Автореф. дис. ... к.м.н. Оренбург, 2001.
19. Кремлева Е.А., Константинова О.Д., Черкасов С.В. Микробиологические подходы к прогнозированию воспалительных осложнений при внутриматочных вмешательствах. Журн. микробиол., 2000, 4 приложение: 92-95.

20. Леванов А.В. Феномен бактериальной транслокации условно-патогенных микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта. Антибиотики и химиотерапия, 2001; 5, 46: 28-30.
21. Лесовой В.С. Новицкая И.В., Зимица И.В., Кузнецов О.И. Микробиота зева пациентов и помещений многопрофильной клинической больницы Волгограда: экологические аспекты. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2002, 5: 16-19.
22. Лотарева О.В., Прозоров А.А. Дефективные фаги как фактор антагонизма у близкородственных бацилл. Микробиология, 1998; 67, 6: 788 - 791.
23. Маккаева Х.М. Распространенность, особенности клинических проявлений и осложнений хронических заболеваний лимфоидного глоточного кольца у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2002, 1: 28-33.
24. Марушко Ю.В. Чувствительность к антибиотикам тонзиллярной стафилококковой и стрептококковой флоры у часто болеющих детей. Врачебное дело, 1999, 4: 95-98.
25. Мельников Н.И. Возбудители гнойных заболеваний и их ассоциации. М. Медгиз, 1962.
26. Миронов А.Ю., Савицкая К.И., Воробьев А.А. Условно-патогенные микроорганизмы при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов и менингитах. ЖМЭИ, 2001, 2: 21-25.
27. Назарова Е.К., Гиммельфарб Е.И., Созаева Л.Г. Микробиоценоз влажной полости рта и его нарушения. Этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика. Антибиотики и химиотерапия, 2002, 47; 4: 34-43.
28. Писарев В.Ф. Влияние тонзилэктомии на физическое развитие юношей. Вестник оториноларингологии, 2000, 2: 41-43.
29. Платонова М.М., Середа Е.В., Катосова Л.К. Клиническое значение грибково-микробных ассоциаций и антибактериальная терапия при хронических воспалительных заболеваниях органов дыхания у детей. Антибиотики и химиотерапия, 1998; 43, 9: 19-23.
30. Пружняк О.В. Антагонистическая активность стрептококков и ее роль в сохранении экологической стабильности микробиоценоза носоглотки. Антибиотики и химиотерапия, 1989, 34: 437-439.
31. Рабинович И.М., Банченко Г.В., Рабинович О.Ф., Иванова Е.В., Сабанцева Е.Г., Ефимова О.И. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта. Стоматология, 2002, 5: 48-51.
32. Савицкая К.И., Воробьев А.А., Швецова Е.Ф. Современные представления о роли и составе кишечной микрофлоры у здоровых взрослых людей. Вестник РАМН, 2002, 2: 50-53.
33. Сидоренко С.В. Бета-лактамы антибиотики для перорального применения в лечении инфекций дыхательных путей. Антибиотики и химиотерапия, 2001, 46; 7: 27-34.
34. Сидоренко С.В. Происхождение, эволюция и клиническое значение антибиотикорезистентности. Антибиотики и химиотерапия, 1999, 44; 12: 19-22.
35. Славский А.Н. и соавт. Влияние тонзиллогенной интоксикации на нарушение менструальной функции у женщин детородного возраста. Акушерство и гинекология, 1999, 2: 23.
36. Смирнов И.В. Возбудители бактериальных инфекций человека. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2000; 2, 2: 4-12.
37. Солдатов И.Б. Руководство по ЛОР. М., «Медицина» 1994.
38. Сытник С.И. Антагонистическое действие коринебактерий и бацилл кожного экотипа на стафилококки. Микробиологический журнал, 1989; 51, 1: 82 – 86.
39. Тарасов Д.И., Морозов А.Б. Частота и структура хронических заболеваний уха, горла и носа среди населения и их динамика. Вестник оториноларингологии, 1991, 2: 12-14.
40. Тетерин Ф.Н. и соавт. К диагностике безангинных форм хронического тонзиллита. Военно-медицинский журнал, 1983, 9: 54-55.
41. Хмельницкая Н.М., Кличко Л.Л., Тырнова Е.В., Власова В.В., Косенко В.А. Оценка состояния общего иммунитета при хроническом тонзиллите у детей и взрослых. Тюменский медицинский журнал, 2000, 2:18-20.
42. Хохлявина Р.М., Мефодьев В.В., Козлов Л.Б. Этиология возбудителей гнойно-септических заболеваний и их антибиотикорезистентность. Научный вестник ТМА, 2000,

- 1: 79-82.
43. Хуснутдинова Л.М. Модификация биологических свойств бактерий в условиях ассоциации индигенной и патогенной микрофлоры. Вестник ОГУ. 2006, 12: 6-9.
 44. Хуснутдинова Л.М., Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я. Способ диагностики хронического тонзиллита. Патент РФ на изобретение №2188422 от 27.08.2002. Бюл.№24, 12с.
 45. Хуснутдинова Л.М., Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я. Способ определения эффективности антибиотика для лечения воспалительных заболеваний микробной этиологии. Патент РФ на изобретение №2231554 от 27.06.2004. Бюл.№18, 14с.
 46. Хуснутдинова Л.М. Микрофлора слизистой оболочки миндалин человека в норме и при патологии. Журн.микробиол. 2006, 1: 68-71.
 47. Хыдыров Б.Х., Непесова Н.Н. Биологическая характеристика *S.aureus*, выделенных от больных хроническим тонзиллитом. Здравоохранение Туркменистана, 1983, 2: 19-22.
 48. Marcotte H., C. Lavoie M. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiology and molecular biology reviews*, 1998, 62; 1: 71-109.
 49. Murase T., Suzuki R., Yamai S. Molecular typing of *Streptococcus pyogenes*. *Nippon Saikingaki Zasshi*, 1999, 54, 3: 617-629.

Поступила 23.09.2012

(Контактная информация: Азнабаева Лилия Мидехатевна – к.м.н., старший научный сотрудник Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11, тел. 8 (3532) 775417; e-mail: Lkhus@yandex.ru)