

ISSN 2304-9081

**Учредители:**  
Уральское отделение РАН  
Оренбургский научный центр УрО РАН

***Бюллетень***  
***Оренбургского научного центра***  
***УрО РАН***  
***(электронный журнал)***



***2013 \* № 1***

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

© О.Л. Карташова, Т.М. Уткина, 2013

УДК 579.61

*О.Л. Карташова, Т.М. Уткина*

## **РЕГУЛЯЦИЯ ПЕРСИСТЕНТНЫХ СВОЙСТВ МИКРООРГАНИЗМОВ ФАКТОРАМИ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ (ОБЗОР)**

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия

В обзоре представлены данные о влиянии факторов различного генеза на персистентные свойства микроорганизмов, выделенных при оппортунистических инфекциях, синуситах, гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей, пиелонефритах, дисбиотических нарушениях, от людей при бактерионосительстве. Показана зависимость антиперсистентных свойств лекарственных растений, антибиотиков, химических соединений от вида микроорганизма, концентрации и химической структуры веществ. Представленные данные позволили отобрать эффективные препараты, пригодные для лечения бактериальной персистирующей инфекции.

*Ключевые слова:* факторы персистенции, микроорганизмы, эфирные масла.

*O.L. Kartashova, T.M. Utkina*

## **REGULATION PERSISTENCE PROPERTIES OF MICROORGANISMS PROPERTIES FACTORS OF THE VARIOUS NATURE (REVIEW)**

Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg, Russia

The review contains data about influence of factors of various genesis on the persistently factors of microorganisms allocated at opportunistic infections, sinusitis, pоinflammatory diseases of soft tissues, pyelonephritises, disbiotic disturbances, of persons with carrier states. Dependence of antipersistently properties of herbs, antibiotics, chemical compounds on a type of a microorganism, concentration and chemical structure of substances is shown. Submitted data will allow to select the effective preparations suitable for treatment of a bacterial infection.

*Key words:* factors of persistence, microorganisms, essential oils.

Особенностью ряда гнойно-воспалительных и инфекционных заболеваний является хроническое течение, что связано с возможностью возбудителя длительно персистировать в макроорганизме [4]. Подавление лекарственными препаратами персистентных свойств возбудителя затрудняет его паразитирование внутри макроорганизма и, тем самым, повышает эффективность терапевтических мероприятий. О.В. Бухариным и Б.Я. Усвяцовым в 1996 г. сформулирован принцип отбора наиболее эффективных лекарственных средств, который основан на оценке действия субингибиторных концентраций препарата на факторы персистенции микроорганизмов [6]. Изучено влияние субингибиторных

концентраций антибиотиков на антилизоцимную активность кишечной палочки [15] и основных возбудителей оппортунистических инфекций, вызываемых условно-патогенной микрофлорой [25, 30], а также на антилизоцимную и «антиинтерфероновую» активности штаммов уропатогенных бактерий [38], в результате чего установлено их ингибирующее, стимулирующее и индифферентное действие в отношении изученных маркеров бактериальной персистенции. Применение антибиотиков, ингибирующих факторы персистенции исследуемых возбудителей, в условиях *in vivo* обеспечивало наиболее благоприятный эффект для наступления полной клинико-лабораторной ремиссии у большинства больных в сравнении с использованием препаратов, оказывающих индифферентное и стимулирующее действие и приводящих к частичной клинико-лабораторной ремиссии у большей части больных. Установлено, что характер влияния антибиотиков на персистентные свойства микроорганизмов зависит от их строения, концентрации и видовой принадлежности бактерий [17].

В комплексной терапии ряда инфекций (гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей, синуситы, острые ограниченные заболевания легких и плевры) в комбинации с антибиотиками используется окситоцин [1, 21, 27]. В основе механизма лечебного эффекта такой комбинации лежит повышение под действием окситоцина чувствительности патогенных бактерий к антибактериальным препаратам и подавление способности патогенов к инаktivации факторов естественной резистентности организма хозяина [17]. Комбинация окситоцина с ципрофлоксацином, обладая высокой антимицробной активностью, в субингибиторных концентрациях подавляла антилизоцимную активность (АЛА) патогенов, причем снижение у них выраженности признака сопровождалось перераспределением клонов бактерий в сторону увеличения доли диссоциантов с низкой активностью или без нее. На основе экспериментальных данных создана мазь для лечения гнойных ран, местное применение которой обеспечивало более раннюю элиминацию микрофлоры из очага воспаления, прекращение выделения гнойного экссудата и стимуляцию репаративных процессов в ране, что, в конечном итоге, приводило к более быстрому выздоровлению [28].

Факторы персистенции регулируются не только антибиотиками, но и широко применяемыми лекарственными препаратами не антимицробного действия, в частности патогенетическими средствами, а также физиотерапевтическими воздействиями. Так, при изучении влияния ряда лекарственных средств

на антилизоцимную активность внутриклеточно паразитирующих возбудителей выявлен ингибирующий эффект у реопирин, кальция хлорида, аскорбиновой кислоты при их воздействии на эшерихии, золотистый стафилококк и энтерококк. Сходный эффект обнаружен у амидопирин и аналгина, но лишь в отношении кокковых форм. Ацетилсалициловая кислота, напротив, несколько усиливала персистирующую способность микроорганизмов [24]. Клиническая эффективность применения препаратов, ингибирующих указанный персистентный признак возбудителя, при воспалительных заболеваниях женской половой сферы показала наступление полной клинико-лабораторной ремиссии у 78% больных с эшерихиозной этиологией и 81% больных со стафилококковой этиологией воспалительного процесса, в то время как при использовании препаратов, усиливающих АЛА, в 64% и 75% случаев соответственно клинический эффект от проводимой терапии не наблюдался.

Экспериментально испытан арсенал средств патогенетической терапии при пиелонефрите у детей. Максимальный ингибирующий эффект (более 80%) в отношении «антиинтерфероновой» активности эшерихий и других энтеробактерий был выявлен у пиридоксальфосфата, димефосфона, витамина В<sub>15</sub>, рибоксина, применяемых при патогенетической терапии пиелонефрита, в меньшей степени (не более 50%) выражено ингибирующее действие у  $\alpha$ -токоферола и супрастина. Диазолин и преднизолон не влияли на выраженность «антиинтерферонового» признака возбудителя. Среди использованных в эксперименте лекарственных препаратов не выявлено средств, стимулирующих «антиинтерфероновую» активность эшерихий и энтеробактера [38]. Клиническая эффективность лечебного применения лекарственных препаратов из группы средств, снижающих персистентные свойства возбудителей, характеризовалась наступлением полной клинико-лабораторной ремиссии у 86% больных, тогда как у больных, получавших индифферентные в отношении факторов персистенции средства, только в 32% случаев наблюдался эффект от лечения.

Среди изученных физиотерапевтических воздействий ингибирующий эффект в отношении персистентных свойств возбудителей воспалительных заболеваний женской половой сферы выявляли электрическое поле УВЧ и переменное магнитное поле, тогда как дециметровые волны (ДМВ), напротив, стимулировали антилизоцимную активность эшерихий, золотистого стафилококка и энтерококка, но не оказывали влияния на этот признак у про-

тея, клебсиелл и псевдомонад. Сантиметровые волны повышали персистентные свойства у всех изученных штаммов [24].

Б.Я. Усвятцов с соавт. [32], показав подавляющее действие магнитно-лазерного излучения на антилизоцимную и «антиинтерфероновую» активности штаммов *S. aureus* и *N. gonorrhoeae*, успешно применили оптимальные режимы указанного воздействия при терапии инфекционных процессов в хирургической и венерологической практике. Кроме того установлено подавляющее действие гелий-неонового лазера и электромагнитных волн крайне высоких частот (КВЧ-терапия) на факторы персистенции *S. aureus* и показана эффективность указанных воздействий при терапии больных с прогнозируемым неблагоприятным течением гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей [21].

Обнаружено подавляющее действие препаратов половых стероидных гормонов (прогестерона и эстриола) на факторы персистенции стафилококков и эшерихий [40]. Полученные данные явились основанием для местного использования эстриолсодержащий препарат «Овестин» с целью нормализации состояния вагинального микробиоценоза. В результате его применения установлено снижение антилизоцимной и антикомплементарной активностей у большинства условно-патогенных микроорганизмов (стафилококки, стрептококки, энтерококки, энтеробактерии), изолированных из влагалища в условиях дисбиоза, а также показателей их микробной обсемененности вплоть до полной элиминации, что способствовало нормализации микробиоценоза [19].

Тестирование эффектов трех пробиотиков (колибактерин, бактисубтил и лактобактерин) на антикомплементарную активность (АКА) восьми видов энтеробактерий показало, что один и тот же пробиотик оказывает стимулирующее, индифферентное или ингибирующее влияние на выраженность этого признака в зависимости от вида изученных микроорганизмов. Наиболее эффективно АКА у *K. pneumoniae* снижал колибактерин, у *K. oxytoca* – лактобактерин, у *E. cloacae* и *P. agglomerans* – бактисубтил, у *C. diversus* – колибактерин и бактисубтил, у *H. alvei* – бактисубтил [8]. Бифидобактерии из препарата бифидумбактерин в субингибиторных концентрациях снижали антилизоцимную активность у 62,5% исследованных штаммов клебсиелл и 37,5% культур патогенных эшерихий, в то время как АЛА нормальной кишечной палочки не изменялась или повышалась [10].

Супернатанты производственного штамма *Saccharomyces boulardii*, вы-

деленного из препарата Энтерол, понижали антилизосимную активность у 30-70% штаммов эшерихий, 20% культур клебсиелл, 10% штаммов сальмонелл и стимулировали продукцию колицинов у лактозопозитивных вариантов *E. coli* [18]. Полученные результаты указывают на то, что факторы персистенции должны быть включены в критерии отбора и контроля штаммов, используемых для конструирования биопрепаратов [8].

В экспериментах на стафилококках и стрептококках, выделенных при маститах у коров, установлена возможность модификации у них способности к инаktivации лизоцима и лактоферрина под воздействием спорных пробиотиков (бактисубтил, биоспорин, споробактерин), при этом максимальное подавление изученных факторов персистенции у золотистых стафилококков и ага-лактийных стрептококков, являющихся основными возбудителями мастита, оказывал споробактерин, который был использован в комплексном лечении данного заболевания [2].

Установлено, что на факторы персистенции оказывают влияние не только пробиотики, но и пребиотики, которые «благоприятно влияют на организм хозяина путем избирательной стимуляции роста и/или активности одних или ограниченного числа бактерий в толстой кишке». Среди природных биологически активных веществ всем требованиям пребиотиков соответствует инулин. Исследование влияния инулина на антилизосимную активность энтеробактерий показало, что он оказывает разнонаправленное действие в зависимости от вида микроорганизма: снижал АЛА у *Salmonella typhimurium* и повышал экспрессию признака у большинства штаммов *Klebsiella pneumoniae* [10], снижал антилизосимную и антикомплементарную активности *C. difficile* [11].

Одной из причин возникновения дисбиотических состояний являются дефекты в иммунном статусе. Поэтому наряду с препаратами, обладающими антимикробной активностью, при лечении дисбиозов используют иммуномодуляторы. У иммуномодуляторов полиоксидония и циклоферона экспериментально выявлена способность подавлять персистентные характеристики бактериальных патогенов [17, 26]. Возможность полиоксидония ингибировать персистентные свойства сальмонелл, наряду с его способностью корректировать дефицит местного иммунитета, стимулировать системную и локальную продукцию специфических антител, нормализовать показатели системного иммунитета, улучшать состояние микробиоценоза кишечника, явились побудитель-

ным мотивом к его использованию для санации сальмонеллезных бактерионосителей, что способствовало сокращению сроков бактериовыделения патогенов [37]. Совпадение результатов направленности воздействия циклоферона на способность стафилококков к инактивации карнозина в условиях *in vitro* и *in vivo* позволило разработать способ санации стафилококковых носителей [5].

Экспериментальными исследованиями показано, что витамины (А, Е, С) в терапевтических концентрациях подавляли антилизоцимную и антикомплементарную активности патогенов, но усиливали эти свойства у бифидобактерий. Витамины Е и А повышали персистентный потенциал пропионибактерий, тогда как витамин С оказывал противоположный эффект [17]. Наиболее эффективно ингибировали антилизоцимный признак у стафилококков витамины А и Е [41], а использование масляных ингаляций с этими витаминами обеспечивало хороший эффект при санации резидентных бактерионосителей [14].

В настоящее время накоплено достаточно экспериментальных данных, дающих основание сделать вывод о нарастающем распространении резистентных к антибиотикам микроорганизмов, в результате чего большинство давно применяемых антибиотических препаратов не дают должного терапевтического эффекта [3, 29]. В связи с этим, необходим поиск новых препаратов для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, при которых возбудитель обладает набором персистентных свойств, позволяющих ему длительно сохраняться в организме хозяина [4].

Ряд работ посвящен изучению влияния химических соединений на факторы персистенции микроорганизмов.

Изучена регуляция факторов персистенции бактерий под воздействием алкилоксибензолов (АОБ), контролирующих рост микроорганизмов и этапность основных стадий их развития. Установлено, что действие АОБ на условно-патогенные бактерии и представителей нормальной микрофлоры сопровождалось перестройкой клональной структуры популяции микроорганизмов по антилизоцимному признаку [13]. При изучении регуляции факторов персистенции микроорганизмов под воздействием хлорированных циклопентенонов двух (этиленкетального и диметоксикетального) рядов установлено, что соединения обоих рядов, содержащие в структуре максимальное количество атомов хлора, эффективнее подавляли персистентные характеристики изученных микроорганизмов, чем их дехлорированные аналоги. Соединения этиленкетального ряда

оказывали наибольшее ингибирующее действие на выраженность персистентных свойств *K. pneumoniae* и *S. aureus* [34].

Пентациклические тритерпеноиды, имеющие в своей структуре фрагменты коричной кислоты (циннамат бетулина и аллобетулина) наиболее эффективно подавляли факторы персистенции золотистого стафилококка и клебсиеллы [33]. Полученные данные могут быть использованы при создании новых средств для борьбы с персистирующими патогенами. Экспериментальное изучение 1% водного раствора этилцеллозольволята натрия выявило широкий спектр его бактерицидной и фунгицидной активности, а субингибиторные концентрации препарата подавляли факторы персистенции патогенов, что позволило предложить его в качестве нового средства для дезинфекции [17].

Большой интерес представляют лекарственные растения, которые способны служить не только основой для разработки средств с антимикробной активностью, но и выступать в качестве источника соединений, обладающих необходимой модифицирующей активностью в отношении персистентного потенциала патогенов [7, 20, 31]. В опытах *in vitro* выявлена ингибирующая способность фитопрепаратов в отношении антилизосомного и «антиинтерферонного» признаков энтеробактерий [39]. Проведено изучение влияния настоев более 30 лекарственных растений (в том числе не оказывающих антимикробного действия) на антилизосомную активность анаэробных и аэробных бактерий, а также грибов рода *Candida*. Показано, что подавляющее большинство изученных лекарственных растений обладало выраженным однонаправленным ингибирующим действием на АЛА энтеробактерий, грибов рода *Candida*, анаэробных микроорганизмов, в частности клостридий и бактероидов [7]. Некоторые из изученных растений оказывали разнонаправленное влияние на АЛА бактерий: наряду с ингибирующим и индифферентным действием у части изученных штаммов микроорганизмов наблюдалось повышение уровня экспрессии признака. Важно отметить, что некоторые фитопрепараты оказывали стимулирующее действие на АЛА бифидобактерий. На основе полученных результатов авторы рекомендуют проводить отбор лекарственных растений для терапии по их ингибирующему действию на факторы персистенции патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Для лечения заболеваний, вызванных энтеробактериями родов *Escherichia* и *Klebsiella*, по критерию ингибирования АЛА предпочтительнее выбирать бессмертник, солодку, расторопшу, кукуруз-



ные рыльца, фиалку, девясил. Для терапии кандидозов можно рекомендовать полынь и шиповник, против стафилококковых инфекций – мяту, пижму и березу, при клостридиозах – одуванчик. Ромашка эффективна как при терапии энтеробактериальных и стафилококковых инфекций, так и при кандидозах.

Выявлена связь способности лекарственных растений подавлять антилизоцимную активность энтеробактерий с их составом [31]. Установлено, что данный эффект обусловлен сочетанием биологически активных веществ. Максимальным ингибирующим действием в отношении АЛА штаммов *E.coli* и *Klebsiella spp.* обладали растения, содержащие антиоксиданты, аскорбиновую кислоту, спирты, стероиды, салицилаты, флавоноидные гликозиды, сапонины (бессмертник, расторопша, солодка, ромашка). Антиперсистентное действие растений нарастало в ряду: содержащие антиоксиданты - антиоксиданты и аскорбиновую кислоту - антиоксиданты, аскорбиновую кислоту и органические кислоты [31]. Фитосубстанции, содержащие в качестве доминирующей группы соединения фенилпропаноидной и флавоноидной природы, также оказывали модифицирующее влияние на персистентный потенциал микроорганизмов [16].

Одним из направлений в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний и трофических язв является местное применение эфирных масел растений [22], которые используются в монотерапии или в составе сложных мазей [23]. При изучении влияния эфирных масел полыни на антилизоцимную (АЛА) и антикарнозиновую (АКрА) активности стафилококков установлено, что они могли оказывать индифферентное, стимулирующее и ингибирующее действие. Показано, что максимальной способностью ингибировать факторы персистенции стафилококков (АЛА и АКрА) характеризуются эфирные масла *Artemisia glauca*, причем эфирное масло *Artemisia glauca* (LTS-06-02) наиболее эффективно подавляло АЛА, а эфирное масло *Artemisia glauca* (LTS-00-02) – АКрА эпидермальных стафилококков, тогда как *Artemisia glauca* (LTS-11-09) - АЛА и АКрА золотистых стафилококков [35].

Проведенные исследования открывают перспективу для дальнейшего изучения эфирных масел полыни в качестве вспомогательных средств, пригодных для терапии как острых инфекционно-воспалительных заболеваний, так и ассоциированных с персистирующей микрофлорой.

В опытах *in vitro* изучено влияние ряда эфирных масел на персистентные признаки бактерий, наиболее часто инфицирующих венозно-трофические язвы

нижних конечностей, в результате чего отобрано наиболее эффективное – эвкалиптовое масло, которым проведена регуляция персистентных свойств микроорганизмов в экспериментальных и клинических условиях, что позволило обосновать дифференцированный подход к местному лечению венозных трофических язв нижних конечностей [12] и рекомендовать применение водной эмульсии эвкалиптового масла в комплексном лечении гнойных ран [36].

Обобщая представленный материал по действию факторов различной природы на факторы персистенции микроорганизмов, следует отметить, что характер этих влияний зависит как от природы используемых воздействий и химического строения соединений, так и от видовых/штаммовых особенностей бактерий. Полученные данные по подавлению персистентных свойств патогенов позволили, одной стороны, подобрать эффективные средства для рационального применения в клинической практике, с другой стороны, наметить перспективы для поиска новых лекарственных препаратов для борьбы с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями.

*(Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект № 12-С-4-1022 «Регуляция биологических свойств микроорганизмов растительными экстрактами как основа разработки антибактериальных средств»)*

### **Литература.**

1. Абрамзон О.М. Биологические свойства возбудителей и их коррекция при острых гнойных заболеваниях легких и плевры: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Оренбург, 2004. 44с.
2. Бала С.С. Факторы персистенции микрофлоры при маститах коров: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа, 2007. 24с.
3. Бурмистрова А. Л. Антибиотики и антибиотикорезистентность. Проблемы и пути решения. Челябинск: ФГУП «Челябинский дом печати», 2004. 176 с.
4. Бухарин О. В. Персистенция патогенных бактерий. Москва: Изд-во Медицина, 1999. 365с.
5. Бухарин О.В., Карташова О.Л., Киргизова С.Б., Потехина Л.П., Зверев А.Ф. Способ санации стафилококковых бактерионосителей. Патент РФ на изобретение №2441656.
6. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я. Бактерионосительство (медико-экологический аспект). Екатеринбург: Изд-во УрО РАН, 1996. 208 с.
7. Бухарин О.В., Челпаченко О.Е., Усвяцов Б.Я. и др. Влияние лекарственных растений на антилизоцимную активность микроорганизмов. Антибиотики и химиотерапия. 2003. №5. С. 11-14.
8. Валышев А.В. Факторы персистенции энтеробактерий и влияние на них пробиотиков при дисбиозе кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 1997. 20с.
9. Валышев А.В., Елагина Н.Н., Кририллов В.А. и др. Влияние бифидобактерий на антилизоцимную активность энтеробактерий. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2000. №4. С. 77-79.

10. Вальшев А.В., Кириллов В.А., Кириллов Д.А., Бухарин О.В. Влияние инулина на биологические свойства энтеробактерий. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2000. №1. С. 79-80.
11. Вальшев А.В., Кириллов Д.А., Паньков А.С., Прусс В.Ф., Бухарин О.В. Оценка влияния лекарственных препаратов на биологические свойства *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2003. №4. С.85-88.
12. Гандыбин Е.А. Прогнозирование течения и местное лечение венозных трофических язв нижних конечностей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2009. 24с.
13. Гордеева С.В. Влияние алкилоксибензолов на ростовые и персистентные характеристики микроорганизмов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2011. 24с.
14. Гриценко В.А., Парфенов О.Г. Опыт санации стафилококковых бактерионосителей на базе санатория-профилактория УБР по «Оренбургнефть». Сборник научных трудов «Персистенция бактерий»/ Под ред. О.В. Бухарина. Куйбышев, 1990. С. 121-127.
15. Зыкова Л.С. Этиологическая характеристика пиелонефрита и ее значение для экспериментально-клинического обоснования антибактериальной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1986. 24с.
16. Карташова О.Л., Уткина Т.М., Жестков А.В., Куркин В.А., Золотарев П.Н. Влияние фитосубстанций, обладающих антиоксидантной активностью, на персистентные свойства микроорганизмов. Антибиотики и химиотерапия. 2009. Т.54. №9-10. С.16-18.
17. Кириллов Д.А. Лекарственная регуляция персистентных свойств микроорганизмов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2004. 24с.
18. Кириллов Д.А., Перунова Н.Б., Челпаченко О.Е. и др. Модифицирующее действие *Saccharomyces boulardii* на биологические свойства энтеробактерий. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2002. №4. С. 57-59.
19. Константинова О.Д. Микробиологические подходы к диагностике и лечению воспалительных заболеваний придатков матки неспецифической этиологии: Автореф. док. ... мед. наук, Оренбург, 2004. 44с.
20. Куркин В.А. Создание и стандартизация фитопрепаратов на основе лекарственных растений, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды. Материалы симпозиума «Фундаментальные науки новым лекарствам». Москва, 2008. С. 106-107.
21. Курлаев П.П., Яруллин М.С., Сулейманов И.М. Хирургическое лечение нагноившегося эпителиального копчикового хода с предварительной его санацией окситоцин-антибактериальными комплексами. Актуальные вопросы хирургии / Тезисы докладов областной научно-практической конференции хирургов, посвященной 100-летию со дня рождения проф. А.С. Альтшуля. Оренбург, 2000. С. 68-69.
22. Муравьев И.А., Ткачева Н.И., Кравченко Э.К. Исследование стабильности эфирных масел в мазях физико-химическими методами анализа. Химико-фармацевтический журнал. 1989. № 4. С. 54-55.
23. Панкрушева Т. А., Кобзарева Е. В. Разработка многокомпонентных мазей для лечения местных гнойно-воспалительных процессов. Актуальные проблемы медицины и фармации: сб. науч. тр. Курск, 2001. С. 264-265.
24. Первушина Л.А. Антилизозимный признак микроорганизмов в бактериологической диагностике и лечении воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1990. 22с.
25. Первушина Л.А., Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я. Лечение эндометрита и сальпингоофорита под контролем антилизозимной активности возбудителя. Акушерство и гинекология. 1991. №6. С. 48-50.
26. Потехина Л.П. Антикарнотиновая активность стафилококков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2010. 24с.
27. Райцелис И.В. Клиническое значение биологических свойств микроорганизмов для прогнозирования течения и лечения больных гнойным гайморитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2000. 24с.

28. Скоробогатых Ю.И. Экспериментальное обоснование сочетанного применения ципрофлоксацина с окситоцином для местного лечения гнойных ран: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2011. 24с.
29. Страчунский. Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия: практическое руководство. Москва: Изд-во ООО типография «Полимаг», 2000. 192с.
30. Сурикова Е.В. Факторы персистенции клебсиелл: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1992. 24с.
31. Тарасевич А.В. Регуляция антилизосимной активности энтеробактерий эндогенными факторами желудочно-кишечного тракта и разработка рациональных подходов и диагностики и коррекции дисбиоза кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2004. 18с.
32. Усвяцов Б.Я., Кирилличев А.И., Воронина Л.Г. и др. Подавляющее действие магнитолазерного луча и электролизного раствора гипохлорида натрия на факторы персистенции возбудителя. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1997. №4. С. 102-105.
33. Уткина Т.М. Динамика факторов персистенции микроорганизмов под влиянием соединений с антиоксидантной активностью: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Оренбург, 2010. 24с.
34. Уткина Т.М., Карташова О.Л., Киргизова С.Б., Иванова Н.А. Влияние хлорированных циклопентенонов на персистентные свойства *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2009. №1. С. 242-244.
35. Уткина Т.М., Потехина Л.П., Вальшева И.В., Карташова О.Л. Влияние эфирных масел полыни на рост и персистентные свойства стафилококков. Современные проблемы науки и образования. 2012. №6 (доступ - <http://www.science-education.ru/106-7360>).
36. Фадеев С.Б. Хирургическая инфекция мягких тканей второго уровня, особенности этиотропной терапии: Автореф. дис. ... док. мед. наук. Оренбург, 2010. 48с.
37. Чайникова И.Н., Смолягин А.И., Иванова А.С. и др. Эффективность использования полиоксидония для санации сальмонеллезных бактерионосителей. Иммунология. 2004. Т.25. №6. С. 339-343.
38. Челпаченко О.Е. Экспериментальное обоснование рациональной терапии пиелонефрита у детей под контролем маркеров персистенции возбудителя: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1993. 22с.
39. Челпаченко О.Е., Зыкова Л.С. Влияние лекарственных препаратов на выражение персистентных свойств уропатогенных штаммов энтеробактерий. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1996. №3. С. 84-86.
40. Черкасов С.В. Персистентные характеристики микрофлоры репродуктивного тракта у женщин в норме и при патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 1998. 22с.
41. Чернова О.Л. Антилизосимная активность стафилококков, выделенных при бактерионосительстве: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Челябинск, 1989. 22 с.

Поступила 29.03.2013

(Контактная информация: Карташова Ольга Львовна – д.б.н., заведующая лабораторией Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; 460014, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11, тел. 8 (3532) 774463; e-mail: [labpersist@mail.ru](mailto:labpersist@mail.ru)).