

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Ганина Екатерина Борисовна

**ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
STAPHYLOCOCCUS AUREUS, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ЗДОРОВЫХ
ШКОЛЬНИКОВ ТВЕРСКОЙ ОБЛАСТИ**

1.5.11. Микробиология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Юлия Вячеславовна Червинец,

доктор медицинских наук, доцент

Валерия Геннадьевна Шестакова

Тверь — 2021

О Г Л А В Л Е Н И Е

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Актуальность темы исследования.....	5
Степень разработанности темы исследования.....	6
Цель исследования.....	8
Задачи исследования.....	8
Научная новизна.....	9
Теоретическая и практическая значимость исследования.....	10
Методология и методы исследования.....	11
Материалы исследования.....	12
Группы обследуемых детей.....	12
Типовые штаммы.....	13
Лабораторные животные.....	14
Методы исследования.....	14
1. Микробиологические методы.....	14
1.1 Питательные среды.....	14
1.2 Выделение чистой культуры микроорганизмов.....	15
1.3 Биохимическая идентификация чистой культуры микроорганизмов....	16
1.4 Определение антагонистической способности <i>Staphylococcus aureus</i> методом перпендикулярных штрихов.....	16
1.5 Определение факторов патогенности <i>Staphylococcus aureus</i>	16
1.6 Определение адгезивной способности <i>Staphylococcus aureus</i>	17
1.7 Определение чувствительности <i>Staphylococcus aureus</i> к антимикробным препаратам.....	17
1.8 Определение газовых сигнальных молекул (H ₂ , O ₂ , N ₂ , CO, CH ₄ , CO ₂ , NO, H ₂ S), выделяемых <i>Staphylococcus aureus</i>	18
2. Гистологические методы.....	18
3. Статистические методы.....	18

Личное участие автора в получении результатов	19
Положения, выносимые на защиту	20
Степень достоверности и апробация результатов исследования.....	20
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	22
1.1 Бактерионосительство <i>Staphylococcus aureus</i> у здоровых лиц.....	22
1.2 Влияние факторов на распространение <i>Staphylococcus aureus</i> в популяциях человека.....	25
1.2.1 Возрастные аспекты.....	25
1.2.2 Социальные группы населения.....	27
1.2.3 Экологические факторы	31
1.3 Адаптационные факторы <i>Staphylococcus aureus</i>	32
1.3.1 Адгезивные свойства и адгезины <i>Staphylococcus aureus</i>	32
1.3.2 Способность <i>Staphylococcus aureus</i> к образованию биоплёнок	34
1.3.3 Факторы, определяющие колонизационную резистентность <i>Staphylococcus aureus</i>	35
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	39
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> , ИЗОЛИРОВАННЫХ ОТ ШКОЛЬНИКОВ ТВЕРСКОЙ ОБЛАСТИ.....	39
2.1 Характеристика микробиоты верхних дыхательных путей здоровых детей г. Твери и Тверской области	39
2.2 Характеристика биологических свойств штаммов <i>Staphylococcus aureus</i>	42
2.2.1 Морфологические, тинкториальные, культуральные свойства	42
2.2.2 Биохимические свойства	43
2.2.3 Факторы патогенности	46
2.2.4 Адгезивная способность.....	48
2.2.5 Отношение <i>Staphylococcus aureus</i> к антибактериальным препаратам	49
2.2.6 Характеристика газовых сигнальных молекул, выделяемых <i>Staphylococcus aureus</i>	53

ГЛАВА 3. МОДЕЛЬ БАКТЕРИАЛЬНОГО СТОМАТИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ.....	56
3.1 Характеристика стоматита, вызванного <i>Staphylococcus aureus</i> в эксперименте на крысах in vivo	56
3.1.1 Характеристика микробиоты крыс при травматическом стоматите ...	58
3.1.2 Характеристика микробиоты крыс при бактериальном стоматите	64
3.1.3 Характеристика микробиоты крыс при лечении стоматита пробиотическими штаммами лактобацилл	66
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	98
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЯ	132
Приложение 1. Анкета	132
Приложение 2. Результаты биохимической идентификации <i>S. aureus</i> , выделенных от детей г. Твери и г. Торжка.....	133
БЛАГОДАРНОСТИ.....	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Стафилококки — одни из самых часто встречающихся в окружающем нас мире микроорганизмов. Они являются условно-патогенными и входят в состав различных микробиоценозов человека и животных, способны вызывать разнообразные поражения, представляющие для макроорганизма опасность разной степени. В настоящее время стафилококковые инфекции — актуальная медицинская и социальная проблема не только российского, но и мирового здравоохранения. Это обусловлено постоянно растущей частотой встречаемости инфекций, ассоциированных с золотистым стафилококком, повсеместным его распространением, мультирезистентностью штаммов к антибиотикам, а также причинением значительного вреда здоровью и нанесением существенного социально-экономического ущерба [10, 42, 50, 67]. На протяжении последнего столетия среди возбудителей инфекционных заболеваний, характеризующихся различными симптомами, степенью тяжести, локализацией, у амбулаторных и госпитальных больных всех возрастных категорий и социальных групп лидируют стафилококки [6, 13, 83, 101, 107, 130, 175]. Распространение инфекционных болезней, вызываемых представителями рода *Staphylococcus*, постоянно возрастает во всех странах мира [6, 10, 13, 19, 20, 42, 50, 97, 101, 107, 140, 143, 145, 172, 182, 186], в частности, неуклонно растёт клиническая значимость золотистого стафилококка в этиологии заболеваний, в том числе у детей [5, 20, 51, 56, 81, 103].

Однако немногие виды стафилококка, например, золотистый, могут стать причиной крайне тяжёлых заболеваний. С одной стороны, золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) подразумевается чаще всего, когда речь идет о возбудителе стафилококковой инфекции. С другой стороны, золотистый стафилококк часто входит в состав нормальной микробиоты человека, который становится бактерионосителем [50, 63, 76, 80].

В многочисленных исследованиях представлены данные, свидетельствующие о постоянном росте частоты встречаемости *S. aureus* прежде всего среди детей школьного возраста [17, 20, 73, 99, 152], что вызывает опасения и заставляет серьёзно задуматься над данной проблемой.

Золотистые стафилококки обладают разнообразными факторами патогенности (способностью к адгезии и противодействию защитным механизмам организма-хозяина, полирезистентностью к антибиотикам и др.), наличие которых кодируется специфическими генами. Благодаря данным биологическим свойствам *S. aureus* нередко вызывают развитие инфекционного процесса [25, 134, 156, 161, 169, 173, 200]. Золотистый стафилококк, используя широкий спектр адаптационных возможностей, способен колонизировать и поражать различные ткани и органы, вызывая развитие тяжёлых инфекционных заболеваний, которые могут привести к летальному исходу [83, 93, 115, 119, 134, 156, 164, 178, 200]. Стафилококковое носительство имеет большое клиническое значение. Бактерионосители часто являются скрытыми источниками инфекции. Опасность представляет возможный переход данного микроорганизма во внутреннюю среду макроорганизма, что может повлечь развитие гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) [14, 41, 42, 90, 194, 198], а это в свою очередь определяется наличием богатого арсенала патогенных факторов у ряда штаммов [118, 119, 134, 163, 166, 190]. Золотистый стафилококк может персистировать годами как условно-патогенный микроорганизм (УПМ), не давая о себе знать, однако при изменении условий или смене организма-хозяина способен нанести существенный ущерб здоровью. В связи с этим наиболее опасны бактерионосители, наличие *S. aureus* у которых неочевидно, особенно, если они по роду своей деятельности (например, медицинские работники, сотрудники пищевых производств и др.) контактируют с большим количеством людей.

Степень разработанности темы исследования

Общие биологические свойства золотистых стафилококков как вида микроорганизмов изучены давно. Однако в разных регионах Российской Федерации, согласно полученным данным, признаки могут варьироваться. Прежде всего, это каса-

ется спектра факторов патогенности. Исследования показали, что нарастающий антропогенный прессинг отрицательно сказывается не только на общем состоянии здоровья детей [8, 71, 98], но и приводит к качественному и количественному изменению микробиоты [7, 9, 41, 118]. Вследствие этого *S. aureus* становятся более «агрессивными» по отношению к макроорганизму и из разряда условно-патогенных могут перейти в группу патогенных бактерий. Так, по мнению ряда авторов, процент постоянных носителей золотистого стафилококка увеличивается после химического загрязнения окружающей среды [8, 118].

В 1987 году О. В. Бухарин изложил положения микроэкологического мониторинга. В основе концепции лежит определение уровня бактерионосительства индикаторных штаммов, в частности золотистого стафилококка, в популяции человека. Индикаторные штаммы отличаются широким набором факторов патогенности, что является следствием техногенного прессинга [10]. «Эндоэкологический статус» — ещё одно понятие, включающее в себя характеристику микробиоценозов, в том числе верхних дыхательных путей (ВДП) (например, резидентное носительство стафилококка). На формирование эндоэкологического статуса оказывают воздействие как биотические, так и абиотические факторы [8].

Исследования, касающиеся изучения распространённости бактерионосительства *S. aureus* среди здоровых детей 7–11 лет, в настоящее время носят разрозненный характер. В доступной для работы литературе имеется информация лишь по некоторым субъектам Российской Федерации, по Тверской области данные отсутствуют. Как правило, научные исследования связаны с выявлением взаимосвязи уровня бактерионосительства золотистого стафилококка у детей и антропогенной нагрузкой в месте их проживания [10, 41, 80, 118]. Однако определение распространённости *S. aureus* именно среди здоровых детей даёт возможность не только оценить экологическую обстановку, но и определить в известной мере состояние иммунологического статуса детей, который является составляющей «эндоэкологического статуса» [8].

Таким образом, крайне актуальным является изучение спектра и частоты встречаемости микроорганизмов верхних дыхательных путей, в том числе *S. aureus*, у практически здоровых школьников 7–11 лет, проживающих в разных регионах РФ,

на примере Тверской области. Изучение биологических свойств *S. aureus*, выделенных от здоровых детей 7–11 лет, также представляет собой актуальную научную проблему, что обусловлено потенциальной опасностью данного микроорганизма. В связи с вышесказанным была сформулирована цель и определены задачи исследования.

Цель исследования

Охарактеризовать биологические свойства *Staphylococcus aureus*, выделенных от здоровых школьников 7–11 лет, проживающих в Тверской области, и определить потенциальную способность золотистого стафилококка вызвать бактериальный стоматит в эксперименте на белых крысах.

Задачи исследования:

1. Выделить и идентифицировать микробиоту слизистой оболочки верхних дыхательных путей, определить частоту выявления и количество *S. aureus* у здоровых школьников Тверской области.
2. Охарактеризовать патогенные свойства штаммов *S. aureus* (антагонистическая активность, резистентность к антимикробным препаратам, наличие факторов патогенности, степень адгезии, спектр газовых сигнальных молекул), выделенных со слизистой оболочки верхних дыхательных путей здоровых школьников Тверской области.
3. Создать модель стафилококкового стоматита с изучением его микробиологической и гистологической картины в эксперименте на белых крысах.
4. Оценить эффективность применения пробиотических штаммов лактобацилл для коррекции бактериального стоматита, вызванного *S. aureus* в эксперименте на белых крысах.

Научная новизна

В результате проведённых исследований получены данные о спектре, частоте встречаемости и количестве микробиоты верхних дыхательных путей здоровых детей 7–11 лет, проживающих в г. Твери и г. Торжке Тверской области. Выявлен высокий процент бактерионосительства *S. aureus*: в носу частота выявления составила 45 % — г. Тверь, 80 % — г. Торжок, в зеве — 55 % — г. Тверь, 20 % — г. Торжок. Установлено, что все выделенные штаммы *S. aureus* обладают широким спектром патогенных свойств (высокая и средняя антагонистическая активность по отношению к условно-патогенным и патогенным микроорганизмам; наличие лецитиназной, коагулазной, гемолитической и казеинолитической активностей; в основном высокая степень адгезии; наличие в основном продукции NO и H₂S; устойчивость к антимикробным препаратам), который обуславливает их потенциальную опасность и способность вызывать гнойно-воспалительные заболевания.

В эксперименте показана возможность развития бактериального стоматита у лабораторных животных вследствие воздействия штамма *S. aureus*, выделенного со слизистой оболочки зева здорового ребёнка, что подтверждено микробиологическими и гистологическими исследованиями. На первом этапе эксперимента на белых беспородных крысах была воспроизведена модель травматического стоматита путём обработки ротовой полости всех животных 9 % уксусной кислотой. На втором этапе на основе травматического стоматита впервые был смоделирован стафилококковый стоматит, в результате обработки полости рта крыс штаммом *S. aureus*, выделенным от клинически здорового школьника г. Твери.

Впервые были подробно описаны динамические изменения микробиологической и гистологической картины экспериментального травматического и бактериального (стафилококкового) стоматита. Определены спектр, частота встречаемости и количество микробиоты слизистой оболочки полости рта здоровых крыс и крыс, страдающих травматическим или стафилококковым стоматитом, в процессе и после лечения стоматита пробиотическими штаммами *L. fermentum* и *L. rhamnosus*, обладающими высоким пробиотическим потенциалом и антагонистической активностью по отношению к *S. aureus*.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате проведённых исследований изучены спектр, частота выявления и количество микробиоты верхних дыхательных путей здоровых детей от 7 до 11 лет, проживающих в Тверской области. Получены новые данные, которые дополняют современные представления о распространённости *S. aureus* в составе микробиоценоза верхних дыхательных путей у здоровых школьников, что, в свою очередь, позволяет оценить уровень бактерионосительства золотистого стафилококка у детей, проживающих на территории Российской Федерации.

Результаты исследования биологических свойств региональных штаммов *S. aureus*, выделенных от здоровых детей, могут быть использованы с целью расширения сведений об этиологии и патогенезе ряда заболеваний полости рта и верхних дыхательных путей. Изучение биологических свойств штаммов *S. aureus*, изолированных со слизистых оболочек верхних дыхательных путей практически здоровых детей г. Твери и г. Торжка Тверской области, выявило их потенциальную опасность (способность вызывать развитие стоматита) как для самих здоровых бактерионосителей, так и для окружающих.

Разработанный способ моделирования бактериального стоматита в эксперименте на крысах дал возможность оценить целесообразность коррекции этого заболевания штаммами лактобацилл с высокой антагонистической активностью, которые оказывают влияние на *S. aureus* как одну из основных причин, вызывающих стоматит.

Доказана эффективность коррекции стафилококкового стоматита штаммами высокоактивных лактобацилл (*L. fermentum*, *L. rhamnosus*), которые были выделены из полости рта здоровых людей и могут быть рассмотрены в качестве кандидатов при разработке эффективных пробиотических препаратов, направленных на лечение и профилактику воспалительных заболеваний ротовой полости и носоглотки.

Созданная модель стафилококкового стоматита может быть использована для изучения поражений полости рта, вызванных другими микроорганизмами.

Результаты проведённых исследований послужили основой зарегистрированных баз данных:

1) *«Микроорганизмы, выделенные из полости рта здоровых крыс и больных бактериальным стоматитом на различных этапах лечения»* (свидетельство о государственной регистрации №2018620494, дата регистрации 27 марта 2018 г.);

2) *«Газовые сигнальные молекулы, выделенные лактобациллами и стафилококками от здоровых детей разных возрастных групп»* (№2020620656, 09 апреля 2020 г.);

3) *«Чувствительность к антибиотикам стафилококков, выделенных из различных биотопов здоровых детей»* (№2020620654, 09 апреля 2020 г.).

Материалы диссертации внедрены в образовательный процесс кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии (акт внедрения от 03.03.2021 г.) и кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии (акт внедрения от 11.03.2021 г.) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной медицинской университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 19.03.2021 г.).

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования разработана согласно поставленной цели и задачам. Работа выполнена на базе кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии и кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Исследование с участием детей проводилось согласно разрешению Этического комитета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол от 30 ноября 2015 г., протокол от 29 октября 2018 г.). Эксперименты на животных проводились в соответствии с разрешением Этического комитета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол от 29 октября 2018 г.).

Предмет исследования — микроорганизмы ВДП здоровых школьников 7–11 лет, проживающих в г. Твери и г. Торжке Тверской области. **Объект изучения** — отделяемое из полости носа и зева здоровых школьников Тверской области. Диссертационная работа проведена с использованием стандартных бактериологических, гистологических и статистических методов. Исследование включало 2 этапа. На первом этапе от здоровых детей была выделена и идентифицирована микробиота верхних дыхательных путей, а также были изучены биологические свойства изолированных штаммов *S. aureus*. На втором этапе для оценки биологических свойств золотистого стафилококка *in vivo* была создана экспериментальная модель бактериального стоматита на белых крысах с использованием *S. aureus*, выделенного от здорового ребёнка; затем крыс лечили культурами *Lactobacillus spp.*, изолированными от здоровых людей; далее были изучены гистологическая и микробиологическая картины полости рта крыс.

Материалы исследования

Группы обследуемых детей

Для исследования осуществлялся забор материала из носовой полости и зева у 96 клинически здоровых школьников (47 детей г. Твери и 49 детей г. Торжка в возрасте 7–11 лет), проживающих в Тверской области. Отбор школьников и забор материала для работы в осенне-зимний период проводила врач-педиатр ГБУЗ «Клиническая детская больница №2» г. Твери О. А. Петрова. На момент обследования у всех детей не было жалоб, признаки воспаления носоглотки и верхних дыхательных путей отсутствовали, все дети не имели в анамнезе инфекционных и соматических заболеваний ВДП. От законных представителей всех несовершеннолетних детей было получено добровольное информированное согласие на сбор материала и его бактериологическое исследование. Для получения информации об отсутствии или наличии у участников эксперимента заболеваний полости рта, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, в том числе хронических, а также аллергии, сахарного диабета, наличия аппендикса; типе питания (смешанный/вегетарианство) было проведено анкетирование (Приложе-

ние 1). В течение 7 дней школьники не должны были принимать антимикробные препараты.

Критерии включения: дети в возрасте от 7 до 11 лет при отсутствии у них острых заболеваний ротовой полости и верхних дыхательных путей, а также обострений хронических заболеваний.

Критерии исключения: наличие у детей острых заболеваний ротовой полости и верхних дыхательных путей, а также обострений хронических заболеваний; прием антибиотиков менее чем за 7 дней до забора материала.

Типовые штаммы

В работе для изучения антагонистической активности штаммов *S. aureus*, изолированных от детей, к тестовым культурам было использовано 6 типовых коллекционных штаммов микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Escherichia coli* ATCC 25922 из государственной коллекции патогенных микроорганизмов ГИСК им. Л.А. Тарасевича, *Salmonella enterica Typhimurium* 415, *Shigella sonnei* I фазы 941 из коллекции культур НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, *Bacillus subtilis* 534 из коллекции МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского.

Для коррекции стафилококкового стоматита использовали задепонированные культуры лактобацилл (концентрация $1,5 \times 10^8$ клеток/мл по McFarland) — *Lactobacillus* 11 зв. (*L. fermentum*), *Lactobacillus* 2 п. рта (*L. fermentum*), *Lactobacillus* 24 д. ст. (*L. rhamnosus*), а также комбинацией всех трёх культур лактобацилл (*Lactobacillus* mix). Данные штаммы лактобацилл, обладающие высокой антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, были изолированы из полости рта здоровых людей в учебно-научной бактериологической лаборатории кафедры микробиологии Тверского ГМУ и задепонированы в следующих коллекциях:

1) Штамм *Lactobacillus* 11 зв. — «Штамм бактерий *Lactobacillus fermentum*, обладающий широким спектром антагонистической активности по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам», №2627164, от 03 августа 2017 г.; Всероссийская коллекция промышленных микроорганизмов (ВКПМ) ФГУП ГосНИИгенетика, регистрационный номер ВКПМ: В-12597, от 14 апреля 2016 г.;

2) Штамм *Lactobacillus* 2 п. рта (*Lactobacillus Lactobacillus fermentum* 2) — Государственная коллекция микроорганизмов нормальной микрофлоры (ГКНМ) ФГУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» от 29 марта 2010 г., коллекционный №309;

3) Штамм *Lactobacillus* 24 д. ст. (*Lactobacillus* 24 дс.) — «Штамм бактерий *Lactobacillus rhamnosus*, обладающий широким спектром антагонистической активности по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам», №2627166, от 03 августа 2017 г.; Всероссийская коллекция промышленных микроорганизмов (ВКПМ) ФГУП ГосНИИгенетика, регистрационный номер ВКПМ: В-12596, от 14 апреля 2016 г.

Лабораторные животные

Эксперимент проводился на 150 самках беспородных белых крыс массой 230–250 г. Все животные содержались в виварии в одинаковых условиях, касающихся освещения, температуры и влажности, а также рациона питания. Содержание, питание, уход за крысами осуществлялись в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 № 755). Эксперименты проводились в соответствии с Международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, Geneva, 1985; Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов (Strasbourg, 1986 г.); методическими рекомендациями «Деонтология медико-биологического эксперимента» (1987 г.). Животные выводились из эксперимента на 1, 3, 5, 6, 9 и 12 сутки согласно Приказу №742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Методы исследования

1. Микробиологические методы

1.1 Питательные среды

Аэробные и анаэробные микроорганизмы изучались после их посева на отечественные и импортные питательные среды:

- Желточно-солевой агар (г. Оболенск, Россия) для выделения стафилококков, микрококков; основа Хай Хром агара M1674 и селективная добавка FD229 («HiMedia», Индия) для селекции *S. aureus*;
- Среда Эндо (г. Оболенск), МакКонки агар («HiMedia») для энтеробактерий;
- Эритрит агар (ФГУП НПО «Микроген», Москва), а также стрептококковый агар M259 и селективная добавка FD052 («HiMedia») для выделения стрептококков, энтерококков, бацилл; актиномицет, пептострептококков, пептококков, вейлонелл;
- Sabouraud Dextrose Agar (BBL®, США) для культивирования дрожжевых грибов;
- MRS Agar (BBL®) для лактобацилл;
- Бифидо агар («HiMedia») для бифидобактерий;
- Schaedler Agar (BBL®) с кровью для выделения анаэробных бактерий;
- Muller-Hinton II агар (BBL®) для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам;
- Триптиказо-соевый бульон (ТСБ) (TSB: Difco Laboratories, Detroit, Mich. BBL®) для длительного хранения микроорганизмов.

Для транспортировки микробиологический материал помещался в полужидкую транспортную среду Эймса (Amies, «HiMedia») и отправлялся в лабораторию.

Для длительного хранения культур использовались криопробирки с ТСБ (TSB: Difco Laboratories, Detroit, Mich.) в морозильной камере, температурный режим минус 80 °С.

1.2 Выделение чистой культуры микроорганизмов

Осуществлялось стандартное бактериологическое исследование материала из зева и носа школьников для определения спектра и распространённости микроорганизмов ВДП, в частности *S. aureus*, а также их количественных показателей. В стерильных условиях было проведено взятие мазков из полости носа и зева стерильными ватными тампонами. Затем в лаборатории в изотоническом растворе NaCl (10^{-2} , 10^{-4} , 10^{-6}) сделана раститровка исследуемого материала, который был высеян на плотные питательные среды.

Культивирование осуществлялось в анаэробных (с применением системы Gas Pack Plus и микроанаэроостата), микроаэрофильных (при пониженном содержании O₂) и аэробных условиях. Инкубирование проводилось в термостате (37 °С) в течение 24–72 часов. Далее с помощью классических методов изучались культуральные, морфологические и тинкториальные свойства микроорганизмов, а также проводился подсчёт числа колониеобразующих единиц (КОЕ) каждого типа колоний и пересчёт КОЕ на 1 мл исследуемого материала [73]. В работе был использован программно-аппаратный комплекс Диаморф Цито (Россия). Для идентификации и дальнейшего изучения накапливалась чистая культура.

1.3 Биохимическая идентификация чистой культуры микроорганизмов

Для биохимической идентификации были применены тест-системы api[®] (Bio Mérieux, France) и программное обеспечение API WEB.

1.4 Определение антагонистической способности *Staphylococcus aureus* методом перпендикулярных штрихов

Для изучения антагонистической активности золотистого стафилококка был применён метод прямого антагонизма [15]. Суточная культура *S. aureus* помещалась на плотную питательную среду ЖСА (желточно-солевой агар) в центральную часть дна чашки Петри петлёй в 2 мм в концентрации 1×10^9 (ОСМ по McFarland) в виде прямой полосы. Антагонистическая активность *S. aureus* к тест-культурам определялась путём их перпендикулярного посева. В роли тестовых культур выступили: *S. aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enterica* Typhimurium 415, *Shigella sonnei* I фазы 941, *Bacillus subtilis* 534.

1.5 Определение факторов патогенности *Staphylococcus aureus*

Проведено определение наличия лецитиназной, коагулазной, казеинолитической и гемолитической активности у золотистого стафилококка.

Определение лецитиназной активности

Лецитиназную активность выявляли, засевая исследуемые культуры на желточную среду. Инкубировали 18–24 часа (37 °С), затем фиксировали зоны опалесценции вокруг колоний, продуцирующих лецитиназу [72].

Определение казеинолитической активности

Активность фермента казеиназы определяли экспресс-методом «Способ определения казеинолитической активности микроорганизмов при экспресс-диагностике дисбактериоза кишечника» (патент РФ на изобретение № 2235324, 2004 г.) [85].

Определение гемолитической активности

Гемолитическую активность выявляли после 24 часов инкубирования (37 °С) посевов исследуемых культур на 5 % кровяном питательном агаре по зонам гемолиза вокруг колоний [72].

Определение коагулазной активности

Продукция плазмокоагулазы выявляется в результате инкубации посевов исследуемых культур микроорганизмов при $t = 37\text{ °C}$ от 2 до 24 часов в цитратной кроличьей плазме. Реакция считается положительной при наличии сгустка в пробирке вследствие свёртывания плазмы независимо от степени её свёртывания [72].

1.6 Определение адгезивной способности *Staphylococcus aureus*

Степень адгезии золотистого стафилококка изучали на клетках многослойного плоского неороговевающего эпителия слизистой оболочки ротовой полости человека, пользуясь средним показателем адгезии (СПА) по модифицированному методу [86].

1.7 Определение чувствительности *Staphylococcus aureus* к антимикробным препаратам

Применялся стандартный метод серийных микроразведений с учётом стандартов Института клинических и лабораторных стандартов, EUCAST, США [68]. Были использованы следующие антимикробные вещества: оксациллин, ванкомицин, гентамицин, эритромицин, тетрациклин, ципрофлоксацин, рифампицин, клиндамицин, мупирацин, хлорамфеникол, фузидиевая кислота (MOLEKULA, United Kingdom). Минимальная ингибирующая концентрация антибиотика определялась по первой прозрачной микролунке.

1.8 Определение газовых сигнальных молекул (H₂, O₂, N₂, CO, CH₄, CO₂, NO, H₂S), выделяемых *Staphylococcus aureus*

Был использован метод газовой хроматографии в приборе Хроматэк-кристалл 5000.2, оснащенный детектором по теплопроводности (ДТП для H₂, O₂, N₂), пламенно-ионизационным детектором (ПИД для CO, CO₂, CH₄) и электронозахватным детектором (ЭЗД для NO, H₂S). Количество выделенных газов измерялось в ppm (от англ. *parts per million*, — «частей на миллион»), млн⁻¹ или мг. $1 \text{ mg/mL} = 1000 \text{ ppm}$, $1 \text{ ppm} = 0.001 \text{ mg/mL}$.

2. Гистологические методы

Изготовление гистологических препаратов проводилось по стандартной методике: фиксация небольших кусочков материала в 12 % фосфатно-буферном растворе формалина на протяжении 24 часов, промывание в воде в течение суток и заливка в парафин. Парафиновые срезы, полученные на микротоме HESTION ERM 3100 (HESTION, Австралия — Китай), депарафинировались и окрашивались гематоксилином и эозином [23]. Полученные срезы исследованы с использованием светового микроскопа Olympus CX21, ок. 10, об. 40 (Olympus Corporation, Китай) с встроенной фотокамерой MC-10 (ООО «ЛОМО-Микроанализ», Санкт-Петербург, Россия) и комплекса визуализации MC (система фото и видео документирования на базе цифровой видеокамеры). Обработка данных осуществлялась на компьютерной программе «MCview» (базовое программное обеспечение фотокамеры).

3. Статистические методы

Для сбора, хранения и обработки всей полученной информации была создана компьютерная база данных в программе Microsoft® Office® Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Tulsa, USA) и IBM® SPSS® Statistics 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Величины необходимых размеров выборок определены при помощи модулей Sample size программ COMPARE2 3.85 и DESCRIBE 3.18 пакета WinPEPI© 11.65 (J.H. Abramson) для минимально значимых различий и величин переменных, полученных в пилотных исследованиях и взятых из научной литературы, при пороговой величине доверительной вероятности равной 5 % и пороговой статистической мощности 80 %.

Для сравнения качественных переменных использован точный тест Фишера и попарное сравнение категорий с расчётом отношения правдоподобия с поправкой на множественность сравнений Сидак. При анализе количественных переменных проводилось вычисление среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего (m). Оценка статистической значимости была сделана с помощью дисперсионного анализа с апостериорным критерием Тьюки. При сравнении повторных измерений использовался дисперсионный анализ повторных измерений (след Пиллаи). Данные считались статистически значимыми при $P < 0,05$.

Личное участие автора в получении результатов

Автором лично осуществлён выбор дизайна исследования, анализ научной литературы по изучаемой теме, постановка и проведение эксперимента. Анкетирование законных представителей школьников, работа с лабораторными животными, гистологические исследования, анализ и обобщение результатов работы, и их представление в виде публикаций и докладов на конференциях проводились диссертантом лично.

Отбор школьников по критериям включения/исключения и забор материала для исследования осуществлялся совместно с врачом-педиатром ГБУЗ «Клиническая детская больница №2» г. Твери О. А. Петровой. Посев, выделение чистой культуры из собранного материала, изучение биологических свойств *S. aureus* проводились на базе учебно-научной бактериологической лаборатории ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России совместно с лаборантом кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Л. Ф. Червинец. Создание электронных баз данных осуществлялось совместно с ассистентом кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России А. Н. Масловым. Статистическая обработка данных проводилась совместно с к.м.н., доцентом кафедры общественного здоровья, организации, управления и экономики здравоохранения ФГБОУ ВО Тверской ГМУ А. А. Родионовым.

Положения, выносимые на защиту

1. Штаммы *Staphylococcus aureus*, входящие в состав нормобиоты слизистой оболочки верхних дыхательных путей здоровых школьников 7-11 лет, проживающих в Тверской области, обладают потенциально опасными биологическими свойствами, которые позволяют золотистому стафилококку длительно бессимптомно персистировать в организме и вызывать гнойно-воспалительные заболевания полости рта бактериальной природы.

2. Штамм *Staphylococcus aureus*, изолированный от здорового ребёнка, в эксперименте на белых крысах способен вызвать развитие стафилококкового стоматита, для эффективной коррекция которого целесообразно использование культур *L. fermentum* и *L. rhamnosus*, обладающих высоким антагонистическим и пробиотическим потенциалом.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов основана на большом объёме микробиологического и гистологического материала; современных и адекватных методах сбора, обработки информации и методах исследования, соответствующих цели и задачам диссертации; использовании сертифицированного оборудования и пакета прикладных компьютерных программ.

Данные диссертационной работы были получены в ходе одномоментного поперечного исследования (из полости носа и зева 96 школьников выделено и идентифицировано 523 штамма аэробных и анаэробных микроорганизмов, в том числе 112 штаммов *S. aureus*), а также серий экспериментов при необходимом объёме выборки (150 беспородных белых крыс). Результаты проанализированы и сопоставлены с данными других исследователей. Оценка достоверности выявленных различий проводилась с помощью соответствующих статистических критериев.

Первичная научная документация проверена комиссией (акт проверки от 24.02.2021 г.). Работа выполнена в рамках НИР «Микробиота различных биотопов взрослого населения Тверской области при воспалительных и эрозивных заболе-

ваниях полости рта и желудочно-кишечного тракта», регистрационный номер АААА-А16-116112260013-0, дата регистрации 22 ноября 2016 г.

Диссертация апробирована на межкафедральном заседании кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, кафедры биологии, кафедры основ общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, кафедры анатомии, кафедры патологической анатомии, кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол №1 от 26.02.2021 г.).

Основные материалы и результаты исследований доложены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях: I межвузовской научно-практической конференции молодых учёных «Молодёжь и медицинская наука» (Тверь, ноябрь 2013 г.); II межвузовской научно-практической конференции молодых учёных «Молодёжь и медицинская наука» (Тверь, ноябрь 2014 г.); 61-й межвузовской научной конференции студентов и молодых учёных «Молодёжь, наука, медицина» (Тверь, апрель 2015 г.); Всероссийской научной конференции «Экологические аспекты морфогенеза» (Воронеж, ноябрь 2015 г.); XVI международной конференции студентов и молодых учёных «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, ноябрь 2016 г.); IV межвузовской научно-практической конференции молодых учёных «Молодёжь и медицинская наука» (Тверь, ноябрь 2016 г.); XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных (Москва, март 2017 г.); V межвузовской научно-практической конференции молодых учёных «Молодёжь и медицинская наука» (Тверь, ноябрь 2017 г.); VII Международном молодёжном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, декабрь 2017 г.); Международной научно-практической конференции «Современная стоматология от традиций к инновациям» (Тверь, ноябрь 2018 г.); Национальной конференции с международным участием «Актуальные проблемы ветеринарной морфологии и высшего зооветеринарного образования», посвящённой 100-летию со дня рождения профессора И.В. Хрусталёвой (Москва, октябрь 2019 г.).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Бактерионосительство *Staphylococcus aureus* у здоровых лиц

Золотистый стафилококк — одна из основных причин гнойно-воспалительных заболеваний среди населения многих стран мира во всех социальных и возрастных группах. Впервые представителей рода *Staphylococcus* выделили Л. Пастер и Р. Кох, а из гнойных очагов человека — О. Розенбах.

Из 31 вида стафилококков самыми распространёнными и наиболее опасными для человека являются 3 вида: *S. aureus* (золотистый стафилококк), *S. epidermidis* (эпидермальный стафилококк) и *S. saprophyticus* (сапрофитный стафилококк). Важное клиническое значение имеет *S. aureus* [7, 10], передающийся воздушно-капельным путём в основном от бактерионосителей [10, 88], чаще других микроорганизмов он персистирует на слизистой носоглотки [133].

Эксперты ВОЗ выделяют 3 группы носителей по качественному содержанию патогенных стафилококков в организме человека [10]:

- лица, у которых патогенные стафилококки в большом количестве постоянно обнаруживаются на слизистой ВДП (20 %);
- лица, у которых патогенный стафилококк обнаруживается периодически (60–70 %);
- небольшая группа, постоянно не являющихся носителями патогенных стафилококков (10–20 %).

У постоянных бактерионосителей транзитного типа многократно высевают золотистых стафилококков, которые отличаются по фаго-, антибиотико- или биотипу, что свидетельствует о смене бактерий в организме-хозяине. В том случае, если в течение нескольких лет высеваемые штаммы *S. aureus* идентичны по типам, то говорят о постоянном носительстве, следовательно, один и тот же штамм стафилококка длительно персистирует на слизистой оболочке (или кожных покровах) носителя [9, 36]. Резидентный тип бактерионосительства заслуживает особого внимания. Формирование этого типа носительства обусловлено

наличием у постоянной стафилококковой микробиоты адаптационных свойств, которые позволяют приспособиться к обитанию и длительное время персистировать на слизистой оболочке передних отделов носа. Штаммы *S. aureus*, изолированные от резидентных носителей, часто характеризуются высокой антагонистической активностью по отношению к представителям УПМ и нормобиоты ВДП. У постоянных бактерионосителей «накапливаются» стафилококки с наиболее выраженными патогенными свойствами [41, 90, 119, 133, 170].

Стафилококковая инфекция — большая группа заболеваний, включающая гнойно-воспалительные поражения практически всех органов от кожи до центральной нервной системы (ЦНС), а также пищевые отравления. Это обусловлено способностью золотистого стафилококка к адгезии на разных видах клеток тканей человека [13, 67, 73, 178, 184, 187].

Золотистые стафилококки могут стать причиной тяжёлых форм острых кишечных заболеваний и менингитов, а впоследствии и сепсиса у новорождённых и детей младшего возраста. Примерно у 10 % пациентов с бактериемией развиваются эндокардиты. Инфицирование ЛОР-органов позволяет возбудителю оказаться в ЦНС. Так, *S. aureus* выделяют у 10–15 % пациентов с абсцессами головного мозга, развившимися вследствие черепно-мозговых травм. Золотистый стафилококк обнаруживают у детей в возрасте нескольких дней, затем в течение нескольких месяцев число бактерионосителей быстро снижается. Таким образом, в основном носителем является взрослое население. Часто носительство ограничивается несколькими неделями или месяцами [13, 50, 187]. При длительной персистенции условно-патогенных стафилококков на слизистых оболочках носа человека происходит постоянное обсеменение ими окружающей среды, что особенно опасно в организованных детских коллективах [57].

Золотистый стафилококк, как правило, колонизирует кожу и слизистые оболочки, что объясняется высокой степенью сродства данного вида микроорганизмов к эпителиальным клеткам [83, 184], особенно к эпителиоцитам слизистой передней части носовых ходов (основной резервуар для *S. aureus*). *S. aureus* «любит» занимать определённые биотопы: апокриновые железы передних отделов носа, подмышечные впадины, паховые складки и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), где

может находиться и размножаться в течение длительного времени [10]. Золотистый стафилококк заселяет различные микробиоценозы, так как способен противостоять защитным механизмам организма-хозяина [80, 83, 87, 108, 134, 154, 177].

Многие микроорганизмы обитают на слизистой оболочке носа и зева человека, которая имеет стабильные условия, необходимые для успешной колонизации и персистенции [96]. Согласно данным научных исследований, *S. aureus* обнаруживается в передних отделах носа от $1/3$ до $2/3$ популяции взрослого населения. Из них временные носители составляют 16 %, постоянные транзиторные — 29 %, резидентные — 25 % [18, 21]. У детей частота встречаемости *S. aureus* существенно колеблется — от 3–4 до 62 % [8, 10].

Спектр и количество микроорганизмов в различных биотопах, где может обнаруживаться стафилококк, отличаются разнообразием. Так, у здоровых людей представители типа *Actinobacteria* (*Propionibacterium* spp. и *Corynebacterium* spp.) — основные бактерии микробиоты носовой полости ($2/3$ всех микроорганизмов). Бактерии типа *Firmicutes*, к которому относится род *Staphylococcus*, составляют $1/4$ часть микробиоты, а *S. aureus* — 5 % от общего числа [193]. Бактерии, входящие в состав одного биоценоза, могут оказывать влияние на численность друг друга. Вероятность выявления *S. aureus* в носовых ходах тем меньше, чем больше *S. epidermidis* или коринебактерий в составе их микробиоты [108]. Следует отметить, что золотистый стафилококк существенно снижает количество *S. epidermidis* вплоть до полного исчезновения [193], при этом количество коринебактерий не меняется [138]. У носителей золотистого стафилококка *S. pneumoniae* изолируется в два раза реже по сравнению с неносителями, и наоборот [136]. Следовательно, количество *S. aureus* в микробиоте зависит от *Corynebacterium* spp., *S. epidermidis*. Золотистый стафилококк аналогично влияет на *S. epidermidis* и *S. pneumoniae*, но не на коринебактерии [136, 138, 193].

Таким образом, *S. aureus*, являясь малочисленным видом, успешно конкурирует с другими представителями микробиоты. Это обусловлено способностью к адгезии на клетках эпителия и наличием факторов, инактивирующих антибактериальную защиту эпидермиса и слизистых оболочек [108, 154, 188, 191, 195].

1.2 Влияние факторов на распространение *Staphylococcus aureus* в популяциях человека

1.2.1 Возрастные аспекты

Стафилококковые инфекции остаются актуальной проблемой практического здравоохранения в связи с тем, что они имеют широкое распространение во всех возрастных и социальных группах, наносят вред здоровью и причиняют значительный социально-экономический ущерб. Значимость стафилококковых инфекций определяется распространённостью, высокой частотой заболеваемости, нозологическим и клиническим разнообразием форм инфекции.

К стафилококковым инфекциям менее остальных устойчивы новорождённые и дети первых месяцев жизни, что связано с недостаточным развитием, прежде всего, иммунной системы. Основную роль в защитных реакциях дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта играет IgA, который у новорождённых не синтезируется. Кожа, слизистые оболочки, лимфатические узлы и печень в полной мере не выполняют свои барьерные функции. Кроме того, снижена бактерицидность слюны, а ранимость кожных покровов и слизистых оболочек повышена [115].

Согласно данным научных исследований, заражение новорождённых (область живота и ВДП) условно-патогенными стафилококками происходит в первые часы жизни в родильных домах от бактерионосителей (медицинских работников) [74]. Инфицирование новорождённых от матерей отмечается в 5-14 % случаев, но чаще дети-носители заражают матерей при кормлении, что приводит к развитию мастита [73].

Частота выделения *S. aureus* со слизистой передних носовых ходов у новорождённых в первые дни жизни колеблется от 10 до 18 %, затем к 6 неделе она увеличивается до 40 %. Распространённость золотистого стафилококка среди детей старше года составляет около 52 % на слизистой оболочке носа, 39 % — зева [73].

Золотистый стафилококк чаще других микроорганизмов вызывает сепсис у детей разного возраста, летальный исход составляет 20–25 %. Менингиты, вызываемые стафилококками, также часто поражают детей первых месяцев жизни и составляют 2–3 % от всех случаев гнойных менингитов. *S. aureus* в большинстве слу-

чаев является причиной остеомиелита и гнойного артрита у детей. *S. aureus* выступает как этиологический фактор в 70-80 % случаев подростковых септических артритов. Важно отметить, что *S. aureus* может стать причиной развития синдрома токсического шока у представительниц женского пола, которые во время менструации применяют тампоны, вследствие выделения микроорганизмом специфических токсинов [73].

Считается, что у недоношенных детей микробиота различных биоценозов скуднее, чем у новорождённых, родившихся в срок. Так, в течение недели В. М. Червинец с соавт. изучали 8 биотопов (полость носа, зев, подмышечные впадины и др.) недоношенных новорождённых детей г. Твери и выявили возрастание частоты выделения и количества пептококков, микрококков, *S. aureus*, *S. epidermidis*, дрожжевых грибов рода *Candida*. Таким образом, показано, что одновременно с нормобиотой происходит заселение биотопов новорождённых условно-патогенной и патогенной микробиотой [37].

Согласно данным ряда авторов, стафилококковое бактерионосительство у разных групп населения и больных значительно колеблется (24–82 %). В г. Челябинске было обследовано 200 детей обоего пола (средний возраст — 11 месяцев) без клинических проявлений стафилококковой инфекции. В результате исследования было установлено, что частота носительства *S. aureus* у детей достигает 42,5 % (верхние дыхательные пути) и 40 % (кишечник). Все изолированные культуры *S. aureus* обладали типичными биологическими свойствами, но стафилококки, выделенные из преддверия носовой полости, имели более широкий спектр факторов патогенности [81].

Микробиологическое обследование носоглотки было проведено у 395 детей в возрасте 2,5–7 лет, посещающих детские дошкольные учреждения, из них 331 ребёнок проживал в г. Казани и 64 ребёнка — в сельской местности. У 46 % детей был выделен *S. aureus* [66].

Двукратное бактериологическое исследование детей из дошкольных учреждений (возраст 4–7 лет) было проведено в г. Сургуте. При повторном исследовании золотистый стафилококк был выявлен у 30 % детей, что говорит о резидентном носительстве. Поданным Д.Г. Дерябина, в г. Оренбурге 21 % обследованных детей являются постоянными бактерионосителями [53].

В лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) г. Нижнего Новгорода с 2009 г. по 2012 г. было установлено, что причинами вспышки инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в 46 % случаев являлись *S. aureus* [129]. В Приморском крае в 2016 г. был отмечен 181 случай ИСМП. В 9,1 % случаев у родильниц обнаружено наличие *S. aureus*. В том же году выявлен 31 случай гнойно-септических инфекций у новорождённых (*S. aureus* был причиной в 65 % случаев) [40]. В 2016 г. в Рязанской области зафиксировано 158 случаев ИСМП, в 36,4 % был выделен *S. aureus* [79].

В XXI веке стафилококковое бактерионосительство остаётся одной из нерешённых проблем современной медицины, поскольку число носителей стафилококков неуклонно увеличивается. С целью обнаружения носительства *S. aureus* проведены бактериологические исследования клинически здоровых 883 человек, жителей г. Иркутска, которые были разделены на несколько возрастных групп: 1 группа — дети от рождения до 3 лет (146 человек), 2 группа — 3,1–7 лет (166 человек), 3 группа — 7,1–12 лет (70 человек), 4 группа — 12,1–18 лет (48 человек), 5 группа — 19–75 лет (452 человека). Установлено, что распространённость *S. aureus* в данных группах варьировала от 22 до 46 %. У детей первой группы выявлена самая низкая частота встречаемости золотистого стафилококка — 22 %, у детей 7–12 лет самая высокая — 46 % [99].

Таким образом, уровень носительства *S. aureus* может служить одним из показателей иммунного статуса. Бактерионосительство на слизистых оболочках носовых ходов — потенциальный источник инфекции, как для окружающих, так и для самого носителя (инфекции эндогенного характера).

1.2.2 Социальные группы населения

Известно, что основным источником внутрибольничных инфекций (ВБИ) является медицинский персонал — носитель госпитальных штаммов патогенных микроорганизмов. Наибольшую опасность представляют бактерионосители в родильных домах и перинатальных центрах, так как там находятся пациенты со сниженным иммунитетом — новорождённые дети и родильницы. Золотистый стафилококк, являясь самым распространённым возбудителем ВБИ в родовспо-

могательных учреждениях, приводит к развитию тяжёлых форм инфекции, которые угрожают здоровью и жизни родильниц и новорождённых.

Важно отметить, что наиболее опасными источниками стафилококковой инфекции являются носители, а не пациенты с клиническими проявлениями, которые быстро изолируются. Необходимо обратить внимание на носительство стафилококка у двух категорий лиц — представителей декретированных контингентов, у которых даже здоровое носительство *S. aureus* опасно для окружающих, и пациентов с частыми обострениями хронических заболеваний, связанных со *S. aureus*. К декретированным группам относят медицинский персонал, сотрудников предприятий пищевой промышленности, общественного питания, торговли, бытового обслуживания, учебных учреждений, коммунальных служб и др. Представители данных профессий постоянно контактируют с большим количеством людей.

Золотистый стафилококк — условно-патогенный микроорганизм, который при определённых условиях может вызывать развитие очень тяжёлых инфекционных заболеваний. К таким причинам относятся влияние факторов внешней среды (особенности питания, стрессовые состояния, неблагоприятные экологические условия и др.), наличие сопутствующих заболеваний и т.д. В группы риска развития стафилококковой инфекции входят новорождённые, лица пожилого и старческого возраста, больные, подвергшиеся хирургическим вмешательствам, пациенты с ослабленным иммунитетом. «Здоровое» носительство УПМ довольно часто переходит в инфекционный процесс [14].

Выявлено, что около 30 % взрослого населения нашей страны являются транзиторными носителями *S. aureus*, 75 % штаммов были выделены из полости носа (назальное носительство). В европейских странах до 50 % медицинских работников являются носителями стафилококков, причём 25 % выделенных штаммов принадлежат к метициллинрезистентным *S. aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*; MRSA). В РФ до 35 % медицинского персонала являются стафилококковыми носителями, все выделенные штаммы идентифицированы как MRSA.

В 2012 г. в г. Оренбурге среди студенток медицинского училища было проведено бактериологическое исследование, в результате которого установлено, что транзи-

торное назальное стафилококковое носительство составляет 29 %. Штаммы *S. aureus* устойчивые к пенициллину изолировались в 75 % случаев, так же, как и к эритромицину [49].

Исследования многих авторов свидетельствуют о высокой распространённости *S. aureus* среди персонала стационаров: санитарки — 80–90 %, медсёстры — 60–70 %, врачи — 40–50 %. Частота встречаемости золотистого стафилококка варьирует от 20 до 40 % у населения, не являющегося персоналом/пациентами стационаров. К резидентным («злостным») носителям, которые являются распространителями устойчивых больничных штаммов, относится от 15 до 86 % сотрудников ЛПУ (наиболее опасны как источники распространения внутрибольничной инфекции). Однако в настоящее время эрадикация *S. aureus* представляет собой одну из самых сложных задач медицины. Полная санация организма от золотистого стафилококка невозможна, так как он относится к УПМ и входит в состав нормобиоты, а небольшая часть популяции (устойчивая к антибиотикам) остается в организме, продолжая персистировать [16].

Постоянное бактерионосительство фиксируется у медицинского персонала; пациентов с диагнозом атопический дерматит; лиц, систематически применяющих различные препараты в виде инъекций (страдающие сахарным диабетом, лица с повторными гемодиализами, наркоманы и др.) [50].

В 2010 г. были обследованы различные декретированные группы населения г. Уральска. Материал — отделяемое со слизистой носовых ходов. Сотрудники Областной детской многопрофильной больницы — 18 %; сотрудники Перинатального центра — 12,7 %; сотрудники Медицинского центра — 11,3 %; сотрудники Областного туберкулёзного диспансера — 10,8 %; студенты медицинского колледжа — 9,7 %; сотрудники родильного дома №2 — 8,5 %; сотрудники Областной клинической больницы — 8,5 %; сотрудники городской поликлиники №2 — 7,3 %; работники пищевой промышленности — 6,2 % [76].

В г. Перми были обследованы 2 группы здоровых молодых людей 20–30 лет. Первая группа — студенты 2–3 курсов медицинской академии, редко посещающие больницы (116 человек), вторая группа — врачи-интерны, работающие в

лечебном учреждении (125 человек). Частота встречаемости *S. aureus* в полости носа у интернов составила около 42 %, а у студентов — 16 %; в зеве: врачи-интерны — 34 %, студенты — 28 %. Как правило, бактерии, в том числе *S. aureus*, оказываются в зеве со слизью из носовой полости. Качественный состав микробиоты этих двух биотопов может различаться вследствие того, что существует другой путь перемещения микроорганизмов или стафилококки быстрее меняются в полости носа по сравнению с зевом [92].

Также были обследованы 150 военнослужащих в возрасте 18–22 года, страдающих внебольничной пневмонией, среди которых у 6,7% причиной заболевания явился золотистый стафилококк [95]. С 2009 по 2013 гг. были обследованы 619 медицинских работников учреждений Департамента Комитета уголовно-исполнительной системы по Восточно-Казахстанской области. В результате у 31 человека был обнаружен золотистый стафилококк. У 329 лиц с гнойно-воспалительными заболеваниями *S. aureus* высеивался в 74 случаях [4].

В период с 2012 г. по 2014 г. было проведено обследование персонала хирургических отделений ЛПУ Всеволожского района (1041 человек), в результате этого условно-патогенный стафилококк выделен у 46 человек (4,4 %) [77].

В 2009–2010 гг. были обследованы сотрудники одного из агропромышленных комплексов республики Башкортостан. Проведённое микробиологическое исследование мазков со слизистой носовых ходов и зева выявило, что наиболее часто со слизистой оболочки как носа, так и зева высеивались бактерии рода стафилококк, в том числе *S. aureus*: нос — 23 % случаев, зев — 30 % [78].

Таким образом, многочисленные публикации свидетельствуют о том, что здоровые представители всех социальных групп населения могут являться носителями *S. aureus*, процент носительства которого варьируется в широких пределах. Этот микроорганизм ответственен и за дисбиотические изменения нормобиоты различных биотопов, и за тяжёлые заболевания гнойно-воспалительного характера. Однако в любом случае «здоровое» носительство более опасно, чем наличие у пациентов острой формы стафилококковой инфекции.

1.2.3 Экологические факторы

Взаимоотношения микро- и макроорганизма изменяются под воздействием антропогенных факторов: резистентность бактерий к техногенной нагрузке растёт, в то время как иммунная защита организма-хозяина ослабляется. Факторы техногенной природы в большей степени оказывают неблагоприятное влияние на воздушную среду, что в свою очередь негативно сказывается на адаптационных возможностях человеческого организма.

Техногенные воздействия ускоряют развитие патогенной микробиоты. Так, С. Б. Киргизовой и соавторами (2002) установлено, что химическое загрязнение воздушной среды ведёт к изменению характеристик патогенных микроорганизмов и УПМ в сторону приобретения ими адаптационных свойств для успешной колонизации и размножения в определённой «субнише» [10].

К неблагоприятным экологическим факторам наиболее чувствительны дети, особенно в возрасте 8–12 лет, что обусловлено их физиологическими особенностями, поэтому детскую популяцию можно рассматривать в качестве биологического индикатора [88, 100].

Дыхательная система детей одна из первых подвергается отрицательному воздействию при повышении степени загрязнения воздуха. Это проявляется в росте частоты аллергических и инфекционных поражений респираторного тракта, при этом важную роль играют представители рода *Staphylococcus*. Многие исследователи отмечают, что под воздействием антропогенного прессинга меняются свойства микроорганизмов, что часто вызывает развитие стафилококкового бактерионосительства. Так, при сравнительном анализе заболеваемости детей, страдающих болезнями дыхательной системы, которые проживают в городе и в сельской местности Оренбургской области (2008–2011 гг.), было обнаружено, что данный показатель был существенно выше у городских детей [31, 34, 41, 128].

О. В. Музалева (1999) провела исследование биологических свойств стафилококков микробиоты слизистой оболочки переднего отдела носа детей в возрасте 8–12 лет, которые живут в районах г. Оренбурга с разной техногенной нагрузкой. Обнаружено, что чем выше уровень антропогенного прессинга в районе, тем выше ча-

стота встречаемости *S. aureus*, обладающих различными факторами патогенности [41]. Похожее исследование было проведено в г. Красноярске. Стафилококки, персистирующие в носовых ходах детей, проживающих в промышленном районе, проявляли наиболее «агрессивные» факторы патогенности, продукция лизоцима и гиалуронидазы была в несколько раз выше, чем у бактерий, изолированных от школьников — жителей более экологически чистого района [9, 11].

Таким образом, техногенное загрязнение атмосферного воздуха оказывает влияние на характеристики нормобиоты слизистой оболочки носа (появляются штаммы с широким спектром патогенных признаков), а также снижает сопротивляемость макроорганизмов в отношении микроорганизмов, соответственно увеличивается количество бактерионосителей и частота инфекционно-воспалительных заболеваний [41].

1.3 Адаптационные факторы *Staphylococcus aureus*

1.3.1 Адгезивные свойства и адгезины *Staphylococcus aureus*

Механизмы адгезии стафилококков на молекулярном уровне изучены мало. Имеющаяся информация, прежде всего, связана с прикреплением стафилококка к эпителиальным клеткам переднего отдела носа [43, 188]. Фиксация происходит путём взаимодействия структур, расположенных на поверхности клеточной стенки стафилококка и клетки эпителия. Структурами, обладающими свойствами адгезии, являются тейхоевые кислоты [32, 133, 137, 196] и различные белки: ClfB (Clumping factor B: фактор агрегации B), IsdA (iron-regulated surface determinant protein A: железо-регулируемый поверхностный детерминантный белок A), SasG (*S. aureus* surface protein: поверхностный белок G *S. aureus*), SdrC и SdrD (Serine-aspartic acid rich proteins C и D, содержащие в большом количестве серин и аспарагиновую кислоту белки C и D), а также PIA (полисахаридный межклеточный адгезин, организующий матрикс биоплёнок), PNAG (поли- β -1,6-N-ацетилгликозаминовый компонент матрикса) и SDR протеины (serine-aspartate repeat proteins), способствующие прикреплению *S. aureus* к эпителиальным клеткам носовых ходов, лёгких, сосудов и мочевыводящих путей [26, 43, 108, 124, 140, 150, 159, 188].

Установлено, что фиксацию нативных микроорганизмов тормозит экстракт тейхоевых кислот, приготовленный из оболочки стафилококковой клетки, следовательно, тейхоевые кислоты выполняют функцию адгезии [43]. Обнаружено, что стафилококки используют различные факторы адгезии на определённых стадиях колонизации. Выявлено, что тейхоевые кислоты необходимы на начальных этапах взаимодействия микроорганизма с макроорганизмом, а ClfB и IsdA участвуют в последующем прикреплении. Следовательно, представители рода *Staphylococcus* обладают широким спектром факторов адгезии: тейхоевые кислоты и набор белков-адгезинов [108, 188].

Механизмы адгезии и адгезины стафилококка несколько отличаются от таковых у других микроорганизмов. *S. aureus* прикрепляется к фибрину, фибронектину, ламинину и коллагену при участии особых белков — MSCRAMM (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules — микробные поверхностные компоненты, распознающие адгезивные молекулы матрикса). Один из них хлопьеобразующий фактор (Clumping) — фибриноген-связывающий белок, который расположен на поверхности клеточной стенки микроба. Является основным адгезином *S. aureus*, играет важную роль в колонизации носовой полости, кожи и развитии инфекционных заболеваний [43]. Коллагеновый адгезин (CNA) принимает активное участие в развитии различных ГВЗ.

Существуют различные механизмы адгезии, в которых задействованы разнообразные рецепторы клеток человека и адгезивные факторы микроорганизмов. Способность *S. aureus* к фиксации на клетках эпителия и межклеточном веществе организма-хозяина является определяющим фактором развития стафилококкового носительства и ГВЗ. Дальнейшее изучение процесса адгезии бактерий позволит разработать мероприятия, направленные на профилактику инфекционных заболеваний, в том числе стафилококковой этиологии [141, 153, 167, 180, 197]. В формировании биоплёнок определяющую роль играет адгезия микробных клеток на каких-либо субстратах, в связи с этим в настоящее время данный процесс является объектом активных научных исследований [38].

1.3.2 Способность *Staphylococcus aureus* к образованию биоплёнок

Стафилококки обладают рядом факторов персистенции, которые позволяют им выживать в различных неблагоприятных условиях окружающей среды и противостоять факторам резистентности макроорганизма. Так, стафилококки устойчивы к действию лизоцима и способны к биоплёнкообразованию [174, 186]. По мнению ряда исследователей, устойчивость к действию лизоцима формируется в результате наличия у штаммов *S. aureus* генов, которые кодируют фермент, отвечающий за видоизменение пептидогликана клеточной стенки. Присутствие лизоцима тормозит адгезию стафилококков, следовательно, угнетает образование биоплёнок *S. aureus* [30, 200].

Как отмечается в научной литературе, с образованием биоплёнок связано до 60 % всех бактериальных инфекций человека [30]. Биоплёнки — огромные содружественные биотопы, состоящие из адгезированных на их поверхностях микроорганизмов и внеклеточного матрикса [192]. Российские учёные дали развёрнутое определение биоплёнок. Биоплёнки — динамическая и самообновляющаяся система, которая служит защитной средой для микроорганизмов, защищающих их от неблагоприятного влияния негативных факторов окружающей среды [91, 125]. Низкая эффективность антибиотикотерапии часто связана с формированием биоплёнок в очаге поражения, что является одним из механизмов развития хронического инфекционного процесса [29, 116, 124, 140, 156, 161].

Бактериальные клетки обладают способностью прикрепляться к различным поверхностям с формированием на них биоплёнок, устойчивых к физическим и химическим воздействиям [38]. Установлено, что более 99 % всех микроорганизмов в естественной среде существуют в составе биоплёнок, так как прикрепленные на поверхностях бактериальные клетки находятся в более благоприятных условиях и лучше защищены от воздействия внешних факторов [39, 105]. В то же время известно, что соли серебра и сахароза препятствуют образованию биоплёнки золотистым стафилококком [44].

Образование биоплёнок на поверхностях осуществляется в два этапа: обратимая адгезия и необратимая колонизация, в результате которой формируется матрикс в виде плёнки [38, 146].

Инфекционные болезни могут протекать с осложнениями вследствие формирования в организме микробных биоплёнок [106, 135, 148, 149]. К образованию биоплёнок способны 67–78 % изолятов *S. aureus* [156, 158]. В патогенезе многих заболеваний, а также в развитии инфекций, связанных с хирургическими вмешательствами, главная роль примерно в 24 % отводится биоплёнкам *S. aureus* [123, 157, 163, 182].

Таким образом, адгезивные свойства *S. aureus* и их способность к формированию биоплёнок позволяет им противостоять как различным неблагоприятным факторам внешней среды, так и факторам иммунологической резистентности макроорганизма, выполняя важную роль в патогенезе многих заболеваний.

1.3.3 Факторы, определяющие колонизационную резистентность

Staphylococcus aureus

Наличие у стафилококков особых свойств способствует формированию постоянного носительства. Эти характеристики бактерий являются приспособительными к условиям на слизистой оболочке носа, а, следовательно, обеспечивают длительное нахождение в данном биотопе. Резидентное стафилококковое бактерионосительство обусловлено факторами, которые секретируют микробы: антилизосимной, антиинтерфероновой, антикомплементарной, антилактоферриновой активностями. В то же время макроорганизм обладает факторами резистентности, которые необходимы для его защиты. Таким образом, персистенция бактерий зависит от биологических свойств самого возбудителя и иммунного статуса хозяина [94].

В работе Л. П. Потехиной (2010) утверждается, что антикарнозиновая активность (АКрА) широко распространена у стафилококков, в том числе, у золотистых. Антикарнозиновый признак стафилококков определяет формирование бактерионосительства. При высоком уровне АКрА у штаммов, персистирующих на слизистой оболочке носа, развиваются местные инфекционно-воспалительных заболеваний у бактерионосителей [90, 94].

А. Ф. Зверев (2013) изучал антикарнозиновую, антилактоферриновую и sIgA-протеазную активности штаммов *S. aureus*, выделенных от детей (резидентных бактерионосителей) г. Новотроицка и села Шарлык Оренбургской области.

Вышеперечисленные признаки у стафилококков, высеянных со слизистой оболочки носа резидентных бактерионосителей, обнаруживались в 100 %, 82 %, 41 % случаев соответственно. Устойчивость слизистой оболочки ВДП к колонизации микроорганизмами обусловлена наличием лактоферрина, sIgA (секреторный иммуноглобулин А) и карнозина [41].

Формирование устойчивости микроба к антибактериальным компонентам организма-хозяина — важная составляющая процесса колонизации. Так, стафилококки утратили чувствительность ко многим бактерицидным веществам наружных покровов и слизистых оболочек (лизоцим, бета-дефензины, кателицидины, лактоферрин и др.) [32, 143, 173]. Кателицидины и дефензины инактивируются ферментами золотистого стафилококка: ауреоли-зином и стафилокиназой [108]. Лактоферрин — главный антистафилококковый белок слизистой носа, однако его успешно инактивирует белок IsdA, который располагается на клеточной стенке стафилококка [143]. В то же время IsdA обуславливает гидрофильные свойства поверхности стафилококка, препятствуя взаимодействию бактерии с гидрофобными жирными кислотами кожного сала [108, 195, 201].

Изучение антилизоцимной активности (АЛА) штаммов *S. aureus*, выделенных от школьников г. Волгограда, показало, что степень активности варьировала и зависела от места жительства бактерионосителей. Самые низкие значения признака фиксировали у штаммов из экологически благополучного центрального района, а в промышленных — северном и южном уровень оказался значительно выше. В плотности обсеменения стафилококками слизистых оболочек носа также были выявлены различия: в южном и северном топодемах — высокая, в центральном — низкая. При повышении плотности обсеменения стафилококки продуцируют меньше антилизоцимного фактора, а при сокращении популяции появляются штаммы, обладающие высокими значениями антилизоцимной активности для дальнейшей персистенции в биотопе [88, 100]. Также установлена прямая зависимость между числом резидентных бактерионосителей стафилококков, количественным показателем АЛА микроорганизмов и степенью загрязнения местности сероводородсодержащим газом на примере района Карачаганского нефтегазоконденсатного месторождения [10].

Изучение биологических свойств *S. aureus*, изолированных со слизистых носовых ходов школьников г. Красноярска, позволило установить, что лецитиназу, плазмокоагулазу и гемолизин продуцировали все культуры *S. aureus* вне зависимости от района проживания бактерионосителей. Однако продукция стафилококками ДНК-азы и РНК-азы зависела от места жительства школьников. Микробы, колонизирующие передний отдел носа детей, живущих в экологически благополучном районе, не продуцировали данные нуклеазы, в то же время более 50 % стафилококков, изолированных от школьников из экологически неблагоприятных районов, обладали этими факторами [11].

В ходе бактериологического обследования 227 здоровых студентов Новосибирского ГМУ было выделено 111 штаммов *S. aureus*. В 100 % случаев данные штаммы проявляли лецитиназную и гемолитическую активность, 78 % штаммов — плазмокоагулазную. При этом одним из упомянутых факторов патогенности характеризовалось 4,5 % изолированных штаммов, сочетанием двух факторов — 25 % штаммов, всех трёх — 70 % [121]. При обследовании ВДП у 76 практически здоровых молодых людей г. Перми в возрасте 20–27 лет в 25 % случаев высевались коагулазоположительные стафилококки (*S. aureus* и *S. intermedius*), все штаммы обладали гемолитической активностью, 90 % — лецитиназной [93].

Золотистый стафилококк является супербактерией. Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, применялся пенициллин, и он же стал первым препаратом с быстро развивающейся устойчивостью к нему. Метициллин — модифицированный антибиотик, не чувствительный к пеницилиназам стафилококков, что было доказано в 1959 году. Однако через 3 года были зарегистрированы устойчивые к нему штаммы MRSA [89]. Анализ чувствительности к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных у врачей г. Перми из зева и носовой полости, показал, что к тетрациклину резистентны 26–38 % штаммов, к эритромицину — 13–32 %. Количество штаммов *S. aureus*, устойчивых к метициллину (оксациллину), было небольшим: полость носа — 3 %, зев — 6 % [92].

В течение 2009–2013 гг. в исправительных учреждениях Департамента Комитета уголовно-исполнительной системы по Восточно-Казахстанской области

частота выделения штаммов золотистого стафилококка, устойчивых к антибиотикам, оставалась на высоком уровне, что показал ретроспективный анализ данных уровней чувствительности к антибактериальным препаратам. В процессе исследования была обнаружена высокая резистентность *S. aureus* к антимикробным препаратам: карбенициллину и эритромицину — по 67 %, оксациллину — 51 %, ванкомицину — 47 %, гентамицину — 45 % и цефазолину — 45 % [4].

Все штаммы *S. aureus*, выделенные от персонала хирургических отделений ЛПУ Всеволожского района, проявляли резистентность к пенициллину, эритромицину и хлортетрациклину. Отмечалась устойчивость к оксациллину у 14 % изолятов и к линкомицину у 20 %, следовательно, персонал являлся носителем антибиотикоустойчивых штаммов *S. aureus* [77].

Анализ устойчивости к антибактериальным препаратам штаммов *S. aureus*, изолированных с кожных покровов детей (3–18 лет) с атопическим дерматитом, показал, что многие штаммы резистентны к нескольким антимикробным средствам. Исключение составили мупироцин, ванкомицин, клиндамицин и ципрофлоксацин [103].

Проведенный анализ данных, представленных в научной литературе, позволяет утверждать, что инфекции, вызванные золотистым стафилококком, продолжают оставаться одной из серьезнейших проблем для мирового здравоохранения. Это может быть объяснено следующими причинами: наличием у золотистого стафилококка целого арсенала факторов патогенности и защиты; высокой изменчивостью биологических свойств под действием внешних факторов; способностью персистировать в самых разнообразных биотопах; полирезистентностью, в том числе, к современным антибактериальным препаратам [89]. В связи с этим представляется очень актуальным изучение биологических свойств региональных штаммов золотистого стафилококка, изолированных от здоровых людей, с целью постоянного мониторинга эпидемиологической обстановки и своевременного выявления наиболее вирулентных штаммов.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, ИЗОЛИРОВАННЫХ ОТ ШКОЛЬНИКОВ ТВЕРСКОЙ ОБЛАСТИ

2.1 Характеристика микробиоты верхних дыхательных путей здоровых детей г. Твери и Тверской области

Изучение микробиоты, изолированной со слизистых оболочек ВДП здоровых школьников, проводили на примере двух городов — г. Твери и г. Торжка. Выбор городов связан с их различиями, которые в свою очередь влияют в той или иной степени на нормобиоту ВДП. Тверь — областной город с населением около 420 тыс., располагающийся между двумя мегаполисами. Это крупный промышленный центр России и транспортный узел, а также место пересечения многих туристических маршрутов. Неблагоприятная экологическая обстановка (прежде всего, высокий уровень загрязнения почвы и поверхностных вод) объясняется наличием промышленных предприятий не только в г. Твери, но и в соседней — Московской области. Торжок — промышленный и туристический центр Тверской области, население которого составляет почти 44 тыс. Основными источниками загрязнения атмосферы являются предприятия, находящиеся в городе. Отрицательное влияние на чистоту воздуха обоих городов оказывает автомобильный транспорт (в Твери с 2020 года он является единственным видом городского транспорта). Безусловно, уровень бактерионосительства *S. aureus* также зависит от доступности медицинского обслуживания, качества питания, степени образованности родителей и многих других условий, которые в комплексе оказывают воздействие на микробиоту.

Культуральные свойства микроорганизмов, изолированных из верхних дыхательных путей здоровых детей, изучались на отечественных питательных средах (г. Оболенск) и средах индийской фирмы «HiMedia». Хромогенный агар

(HiCrome UTI Agar Modified «HiMedia») применялся для обнаружения и дальнейшего подсчёта условно-патогенных бактерий. Культуральные свойства микроорганизмов были стандартными.

Биохимическую идентификацию микроорганизмов верхних дыхательных путей здоровых детей г. Твери и Тверской области осуществляли с помощью идентификационных систем: api[®] Staph bioMérieux Vitek, Inc. (для стафилококков, микрококков), api 20 STREP bioMérieux Vitek, Inc. (для стрептококков, энтерококков), api[®] 50 CH bioMérieux Vitek, Inc. (для лактобацилл и бацилл), Enterotube™ II BBL[®] (для энтеробактерий), Mycotube™ BBL[®] (для кандид), api[®] 20 A bioMérieux Vitek, Inc. (для актиномицет, пептострептококков, пептококков, вейлонелл и бифидобактерий).

Для решения вопроса о видовом составе микробиоты, заселяющей нос и зев, проводилось бактериологическое исследование двух биотопов одновременно у одних и тех же детей. Из полости носа и зева 96 школьников было выделено и идентифицировано 523 штамма аэробных и анаэробных микроорганизмов: 281 — от детей г. Твери и 242 — от детей г. Торжка (Таблица 1).

Таблица 1 — Видовой состав резидентной микробиоты верхних дыхательных путей здоровых детей г. Твери и г. Торжка

№	Вид микроорганизма	Количество штаммов ед. / %			
		г. Тверь		г. Торжок	
		полость носа	зев	полость носа	зев
1.	<i>Staphylococcus spp.</i> в том числе	59/58	42/42	60/67	29/33
2.	<i>S. aureus</i>	26/45	32/55	43/80	11/20
3.	<i>Streptococcus spp.</i>	24/35	44/65	4/8	44/92
4.	<i>Lactobacillus spp.</i>	3/18	14/82	0	8/100
5.	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	15/37	25/63	31/55	25/45
6.	<i>Peptococcus spp.</i>	15/60	10/40	19/76	6/24
Всего		116/46	135/54	114/51	112/49
		251/53		226/47	

Среди изолированных микроорганизмов самыми распространёнными были аэробы: *Staphylococcus spp.* — 190 штаммов (из них *S. aureus* — 112) и *Streptococcus spp.* — 116 штаммов. Из анаэробов наиболее часто встречались *Peptostreptococcus spp.* — 96 штаммов и *Peptococcus spp.* — 50. Значительно реже высеивались представители *Lactobacillus spp.* — 25 штаммов; *Bacillus spp.* — 16; *Micrococcus spp.* — 11; *Enterobacteriaceae* — 5; *Enterococcus spp.* — 1; *Candida spp.* — 1; *Actinomyces spp.* — 1; *Veillonella spp.* — 10; *Bifidobacterium spp.* — 1.

Из изученных биотопов выделено 190 штаммов *Staphylococcus spp.*, из них — из полости носа — 119 штаммов (58 % — от детей г. Твери в количестве 3,2 lg КОЕ/мл и 67 % — г. Торжка, 1,4 lg КОЕ/мл), из зева — 71 штамм (42 % — от школьников г. Твери, в количестве 2,2 lg КОЕ/мл и 33 % — г. Торжка, 1,1 lg КОЕ/мл).

К виду *S. aureus* из 190 штаммов стафилококков принадлежали 112, из них идентифицированы как *S. aureus* — 69 штаммов из полости носа (45 % — г. Тверь, 80 % — г. Торжок) и 43 штамма из зева (55 % — г. Тверь, 20 % — г. Торжок). Золотистый стафилококк по количественным показателям преобладает в полости носа у школьников г. Торжка — 3,3 lg КОЕ/мл, (г. Тверь — 3,0 lg КОЕ/мл). В зеве, напротив, у детей г. Твери в 2 раза больше — 2,0 lg КОЕ/мл, чем г. Торжка — 0,8 lg КОЕ/мл.

Было изолировано 116 штаммов *Streptococcus spp.*, из них — из полости носа школьников — 28 штаммов (35 % — г. Тверь, в количестве 3,2 lg КОЕ/мл, и 8 % — г. Торжок, 0,3 lg КОЕ/мл), из зева — 88 штаммов (65 % — г. Тверь, в количестве 4,3 lg КОЕ/мл, и 92 % — г. Торжок, 4,2 lg КОЕ/мл).

Было выделено 25 штаммов *Lactobacillus spp.*, из них — из полости носа — 18 % (2,4 lg КОЕ/мл) только из г. Твери, из зева — 22 штамма (82 % — г. Тверь в количестве 1,7 lg КОЕ/мл и 100 % — г. Торжок, 1,0 lg КОЕ/мл).

Всего было выделено 96 штаммов *Peptostreptococcus spp.*, из них — из полости носа детей — 46 штаммов (37 % — г. Тверь в количестве 3,7 lg КОЕ/мл, и 55 % — г. Торжок, 4,5 lg КОЕ/мл), из зева — 50 штаммов (63 % — г. Тверь в количестве 4,1 lg КОЕ/мл и 45 % — г. Торжок, 4,0 lg КОЕ/мл).

В количестве 50 штаммов идентифицированы *Peptococcus spp.*, из них — в полости носа — 34 штамма (60 % — г. Тверь и 76 % — от школьников г. Торжка, в одинаковом количестве — $3,3 \lg$ КОЕ/мл), в зеве — 16 штаммов (40 % — г. Тверь в количестве $4,5 \lg$ КОЕ/мл, и 24 % — г. Торжок, $3,3 \lg$ КОЕ/мл).

Таким образом, бактериологическое исследование двух биотопов (нос и зев) у школьников 7-11 лет, проживающих в крупном областном центре (г. Тверь) и районном центре (г. Торжок Тверской области), показало наличие в составе нормобиоты ВДП практически одних и тех же видов микроорганизмов. Однако частота встречаемости и количество бактерий, в том числе *S. aureus*, различались в зависимости от биотопа и города проживания.

2.2 Характеристика биологических свойств штаммов

Staphylococcus aureus

2.2.1 Морфологические, тинкториальные, культуральные свойства

Золотистый стафилококк характеризовался стандартными морфологическими и тинкториальными свойствами. Рост *S. aureus* происходил при температуре 37 ± 1 °С и уровне pH 7,0–7,5 в аэробных условиях в течение 24–48 час. Элективной средой для них служил желточно-солевой агар/манит-солевой агар (HiMedia). Золотистый стафилококк рос в виде колоний со следующими культуральными свойствами: колонии круглые, выпуклые, гладкие, с ровным краем, мутные, золотистого, желтоватого или оранжевого цвета, окружённые зоной опалесценции (радужным венчиком), S-формы, 2–5 мм. Далее готовили мазки из выросших колоний, которые окрашивали по Граму, исследовали под микроскопом, фиксировали морфологические и тинкториальные свойства, характерные для данного микроорганизма. Все штаммы золотистого стафилококка выглядели как грамположительные неподвижные бактерии правильной шаровидной формы, диаметром 0,5–1,5 мкм, образующие скопления в виде гроздьев винограда.

2.2.2 Биохимические свойства

Изучение биохимической активности показало, что из 119 штаммов стафилококков, изолированных из полости рта, к виду *S. aureus* относятся 69; из 71 изолята стафилококков, выделенных из зева, идентифицированы как *S. aureus* — 43.

Для дальнейшего исследования использованы 16 штаммов (г. Тверь) и 15 штаммов (г. Торжок) *S. aureus*, выделенных из полости носа и зева здоровых детей 7–11 лет. Данные штаммы проявили высокую активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам: *Staphylococcus aureus* 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Salmonella enterica* Typhimurium 415, *Shigella sonnei* I фазы 941, *Bacillus subtilis* 534, *Escherichia coli* ATCC 25922 (Таблица 2).

Таблица 2 — Антагонистическая активность *Staphylococcus aureus*, выделенных от детей г. Твери и г. Торжка, по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам (в мм зоны задержки роста)

№	Штамм <i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. sonnei</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>B. subtilis</i>
г. Тверь							
1	<i>S. aureus</i> 20	10	9	15	16	16	21
2	<i>S. aureus</i> 23	10	9	12	15	17	19
3	<i>S. aureus</i> 45	8	13	14	10	9	10
4	<i>S. aureus</i> 59	9	13	15	10	8	10
5	<i>S. aureus</i> 64	8	13	17	9	9	9
6	<i>S. aureus</i> 83	10	8	10	10	15	20
7	<i>S. aureus</i> 84	9	10	15	15	15	16
8	<i>S. aureus</i> 123	9	11	12	9	10	8
9	<i>S. aureus</i> 131	10	10	20	10	10	9
10	<i>S. aureus</i> 190	8	9	20	19	19	22
11	<i>S. aureus</i> 192	10	9	9	20	20	18
12	<i>S. aureus</i> 196	8	8	15	18	20	10
13	<i>S. aureus</i> 230	8	10	15	17	20	10
14	<i>S. aureus</i> 235	9	9	15	15	20	22
15	<i>S. aureus</i> 240	15	8	15	17	21	10
16	<i>S. aureus</i> 252	10	9	15	15	17	22

Окончание таблицы 2

г. Торжок							
№	Штамм <i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. sonnei</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>B. subtilis</i>
1	<i>S. aureus</i> 36	18	13	8	12	9	20
2	<i>S. aureus</i> 56	15	12	10	10	10	21
3	<i>S. aureus</i> 57	19	15	14	20	9	20
4	<i>S. aureus</i> 58	10	9	19	17	20	15
5	<i>S. aureus</i> 79	10	9	10	10	15	16
6	<i>S. aureus</i> 80	8	10	10	10	12	15
7	<i>S. aureus</i> 85	9	8	13	10	12	18
8	<i>S. aureus</i> 86	18	13	9	10	8	21
9	<i>S. aureus</i> 88	9	10	13	15	15	23
10	<i>S. aureus</i> 96	18	14	10	15	9	20
11	<i>S. aureus</i> 105	19	12	10	14	10	20
12	<i>S. aureus</i> 107	21	13	14	17	10	21
13	<i>S. aureus</i> 109	13	8	17	20	21	15
14	<i>S. aureus</i> 114	17	10	10	14	9	21
15	<i>S. aureus</i> 115	15	12	11	17	9	21

Примечание — Критерии антагонизма: 8–10 мм — низкая, 11–20 мм — средняя, 21 мм и более — высокая

К *S. aureus* и *E. coli* золотистые стафилококки, выделенные от детей г. Твери, проявляли низкую антагонистическую активность, а от школьников г. Торжка — в основном среднюю. Антагонистическая активность средней степени была выявлена у всех штаммов золотистого стафилококка от детей г. Твери в отношении *P. aeruginosa*, в то время как около половины штаммов от детей г. Торжка проявили среднюю активность, а другая половина — низкую. Большинство штаммов золотистого стафилококка, выделенных от детей как г. Твери, так и г. Торжка, показали среднюю степень антагонизма по отношению к *S. sonnei*. В отношении *S. typhimurium* штаммы золотистого стафилококка от детей из г. Твери проявляли в основном среднюю и даже высокую (один штамм) антагонистическую активность, от детей из г. Торжка — в основном низкую. Антагонистическая активность высокой и средней степени была выявлена у половины штаммов золо-

тистого стафилококка от школьников г. Твери к *B. subtilis*, у другой половины — низкая. Штаммы от детей г. Торжка показали среднюю (2/3 штаммов) и высокую (1/3 штаммов) активность в отношении *B. subtilis*.

Таким образом, штаммы *S. aureus*, изолированные со слизистых оболочек полости носа и зева здоровых школьников как г. Твери, так и г. Торжка, чаще проявляли антагонистическую активность средней степени по отношению к УПМ и патогенным микроорганизмам.

Была изучена биохимическая активность 31 антагонистически активного штамма *S. aureus*, выделенных от детей г. Твери и г. Торжка, по 20 параметрам тест-системы api[®] Staph bioMérieux Vitek, Inc (Приложение 2). Все штаммы, выделенные от школьников г. Твери и г. Торжка, расщепляли следующие субстраты: D-Glucose, D-Fructose, D-Mannose, D-Maltose, Potassium nitrate, β -naphthyl phosphate, D-Saccharose, L-arginine; и не расщепляли: Xylitol, D-Melibiose, D-Raffinose, D-Xylose. Все штаммы золотистых стафилококков, выделенные от школьников

г. Твери, ферментировали D-Glucose, D-Fructose, D-Mannose, D-Maltose, D-Trehalose, Potassium nitrate, β -naphthyl phosphate, D-Saccharose, L-arginine; 94 % штаммов — D-Mannitol, Sodium pyruvate, N-Acetyl-Glucosamine; 88 % — D-Lactose; 56 % штаммов — Urea; 6 % — Methyl- α D-Glucopyranoside. Все штаммы золотистого стафилококка, изолированные от детей г. Торжка, расщепляли: D-Glucose, D-Fructose, D-Mannose, D-Maltose, D-Lactose, Potassium nitrate, β -naphthyl phosphate, Sodium pyruvate, D-Saccharose, L-arginine; 93 % штаммов — D-Trehalose, N-Acetyl-Glucosamine; 87 % — D-Mannitol; 33 % — Urea; 13 % — Methyl- α D-Glucopyranoside.

Таким образом, в результате биохимических исследований было выявлено, что большинство штаммов золотистого стафилококка, изолированные от детей обоих городов, расщепляли субстраты: D-Glucose, D-Fructose, D-Mannose, D-Maltose, D-Trehalose, Potassium nitrate, β -naphthyl phosphate, D-Saccharose, L-arginine, D-Mannitol, Sodium pyruvate, N-Acetyl-Glucosamine, D-Lactose.

2.2.3 Факторы патогенности

Было обследовано 47 здоровых детей г. Твери и 49 здоровых детей г. Торжка в возрасте 7–11 лет.

Из всех исследуемых образцов была выделена 31 культура *S. aureus*: 16 штаммов от детей г. Твери и 15 — из г. Торжка. Выявлено, что частота встречаемости золотистого стафилококка в полости носа у здоровых детей г. Торжка составляет 80 %, а г. Твери — 45 %, различия статистически значимы при $P < 0,001$ (точный тест Фишера). Со слизистой зева, наоборот, *S. aureus* высевался в 3 раза реже у школьников г. Торжка — 20% по сравнению с детьми из Твери — 55%, различия статистически значимы при $P < 0,001$ (точный тест Фишера).

Установлено, что количество золотистого стафилококка, выделенного из полости носа у детей г. Твери и г. Торжка, было практически одинаковым — 3,0 и 3,3 lg КОЕ/мл соответственно, различия статистически значимы при $P < 0,05$ (тест Стьюдента для независимых переменных). Количество золотистого стафилококка в зеве в 2 раза больше у детей из г. Твери — 2 lg КОЕ/мл, чем из г. Торжка — 0,8 lg КОЕ/мл, различия статистически значимы при $P < 0,05$ (тест Стьюдента для независимых переменных).

Нами была изучена ферментативная активность выделенных штаммов золотистого стафилококка. Все штаммы характеризовались лецитиназной, коагулазной, гемолитической и казеинолитической активностью. Было выявлено, что лецитиназная и коагулазная активность имела одинаково высокие показатели в обоих городах, тогда как казеинолитическая и гемолитическая активность преобладала у детей г. Торжка (Таблица 3).

Лецитиназная активность определялась у 100 % выделенных штаммов *S. aureus* у школьников и г. Твери, и г. Торжка. Коагулазной активностью обладали 100 % штаммов *S. aureus* (г. Тверь) и 93 % (г. Торжок). Гемолитическая активность не обнаружена у штаммов *S. aureus*, выделенных у детей в г. Твери, а у школьников из г. Торжка составляет 93%. Казеинолитическая активность *S. aureus* определялась у 19 % штаммов (г. Тверь) и у 93 % — (г. Торжок).

Таблица 3 — Факторы патогенности *Staphylococcus aureus*

№	Штамм <i>S. aureus</i>	Штаммы, обладающие ферментативной активностью			
		лецитиназная	коагулазная	гемолитическая	казеинолитическая
г. Тверь					
1	<i>S. aureus</i> 20	+	+	–	–
2	<i>S. aureus</i> 23	+	+	–	–
3	<i>S. aureus</i> 45	+	+	–	–
4	<i>S. aureus</i> 59	+	+	–	–
5	<i>S. aureus</i> 64	+	+	–	–
6	<i>S. aureus</i> 83	+	+	–	+
7	<i>S. aureus</i> 84	+	+	–	–
8	<i>S. aureus</i> 123	+	+	–	–
9	<i>S. aureus</i> 131	+	+	–	–
10	<i>S. aureus</i> 190	+	+	–	–
11	<i>S. aureus</i> 192	+	+	–	+
12	<i>S. aureus</i> 196	+	+	–	–
13	<i>S. aureus</i> 230	+	+	–	–
14	<i>S. aureus</i> 235	+	+	–	–
15	<i>S. aureus</i> 240	+	+	–	–
16	<i>S. aureus</i> 252	+	+	–	+
г. Торжок					
1	<i>S. aureus</i> 36	+	+	+	+
2	<i>S. aureus</i> 56	+	+	+	+
3	<i>S. aureus</i> 57	+	+	+	+
4	<i>S. aureus</i> 58	+	+	–	–
5	<i>S. aureus</i> 79	+	+	+	+
6	<i>S. aureus</i> 80	+	+	+	+
7	<i>S. aureus</i> 85	+	+	+	+
8	<i>S. aureus</i> 86	+	+	+	+
9	<i>S. aureus</i> 88	+	+	+	+
10	<i>S. aureus</i> 96	+	+	+	+
11	<i>S. aureus</i> 105	+	+	+	+
12	<i>S. aureus</i> 107	+	–	+	+
13	<i>S. aureus</i> 109	+	+	+	+
14	<i>S. aureus</i> 114	+	+	+	+
15	<i>S. aureus</i> 115	+	+	+	+

2.2.4 Адгезивная способность

Степень адгезии микроорганизмов определяли с помощью среднего показателя адгезии [86] на клетках многослойного плоского неороговевающего эпителия слизистой оболочки ротовой полости человека.

Исследованы 16 штаммов золотистого стафилококка, выделенных из полости носа и зева детей г. Твери и 15 штаммов — г. Торжка. СПА *S. aureus* из г. Твери колебался от 4,6 до 12,6 и в среднем был равен $6,81 \pm 0,59$. СПА *S. aureus* из г. Торжка находился в интервале 3,64-15,16 и в среднем составил $8,1 \pm 0,95$. Стафилококки, выделенные от детей из г. Твери и г. Торжка, обладали в основном высокой степенью адгезии (Таблица 4).

Таблица 4 — Средний показатель адгезии *Staphylococcus aureus*

№	Штаммы <i>S. aureus</i> (Тверь)	СПА	Среднее значение СПА <i>S. aureus</i>	Штаммы <i>S. aureus</i> (Торжок)	СПА	Среднее значение СПА <i>S. aureus</i>
1	<i>S. aureus</i> 20	4,6	6,81 ±0,59	<i>S. aureus</i> 36	6,28	8,1±0,95
2	<i>S. aureus</i> 23	8,76		<i>S. aureus</i> 56	11,08	
3	<i>S. aureus</i> 45	12,6		<i>S. aureus</i> 57	5,04	
4	<i>S. aureus</i> 59	4,8		<i>S. aureus</i> 58	11,24	
5	<i>S. aureus</i> 64	4,64		<i>S. aureus</i> 79	7,04	
6	<i>S. aureus</i> 83	5,6		<i>S. aureus</i> 80	6,84	
7	<i>S. aureus</i> 84	5,08		<i>S. aureus</i> 85	5,08	
8	<i>S. aureus</i> 123	5,08		<i>S. aureus</i> 86	11	
9	<i>S. aureus</i> 131	9,12		<i>S. aureus</i> 88	3,64	
10	<i>S. aureus</i> 190	7,12		<i>S. aureus</i> 96	4,84	
11	<i>S. aureus</i> 192	5,32		<i>S. aureus</i> 105	7,48	
12	<i>S. aureus</i> 196	6,12		<i>S. aureus</i> 107	6,32	
13	<i>S. aureus</i> 230	5,12		<i>S. aureus</i> 109	15,16	
14	<i>S. aureus</i> 235	9,16		<i>S. aureus</i> 114	14,24	
15	<i>S. aureus</i> 240	8,76		<i>S. aureus</i> 115	6,24	
16	<i>S. aureus</i> 252	7,04				

Примечание — Степень адгезии равна нулю при СПА от 0 до 1,0; при СПА от 1,01 до 2,0 — низкая степень; при СПА от 2,01 до 4,0 — средняя; при СПА свыше 4,0 — высокая. Вариации результатов при данном методе ±15 %

2.2.5 Отношение *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам

Для определения степени чувствительности золотистого стафилококка к антибиотикам был использован метод серийных разведений в соответствии со стандартами EUCAST [68].

Исследовано отношение 16 штаммов *S. aureus*, выделенных от детей г. Твери, к 11 антибиотикам. Золотистый стафилококк проявлял чувствительность в 100 % случаев к ципрофлоксацину, тетрациклину и хлорамфениколу, в 94 % — к оксациллину, в 81 % — к ванкомицину, в 75 % — к эритромицину, в 63 % — к клиндамицину, в 44 % — к мупирацину, в 25 % — к фузидиевой кислоте. К гентамицину и рифампицину чувствительность отсутствовала у всех штаммов (Рисунок 1, Таблица 5, 6).

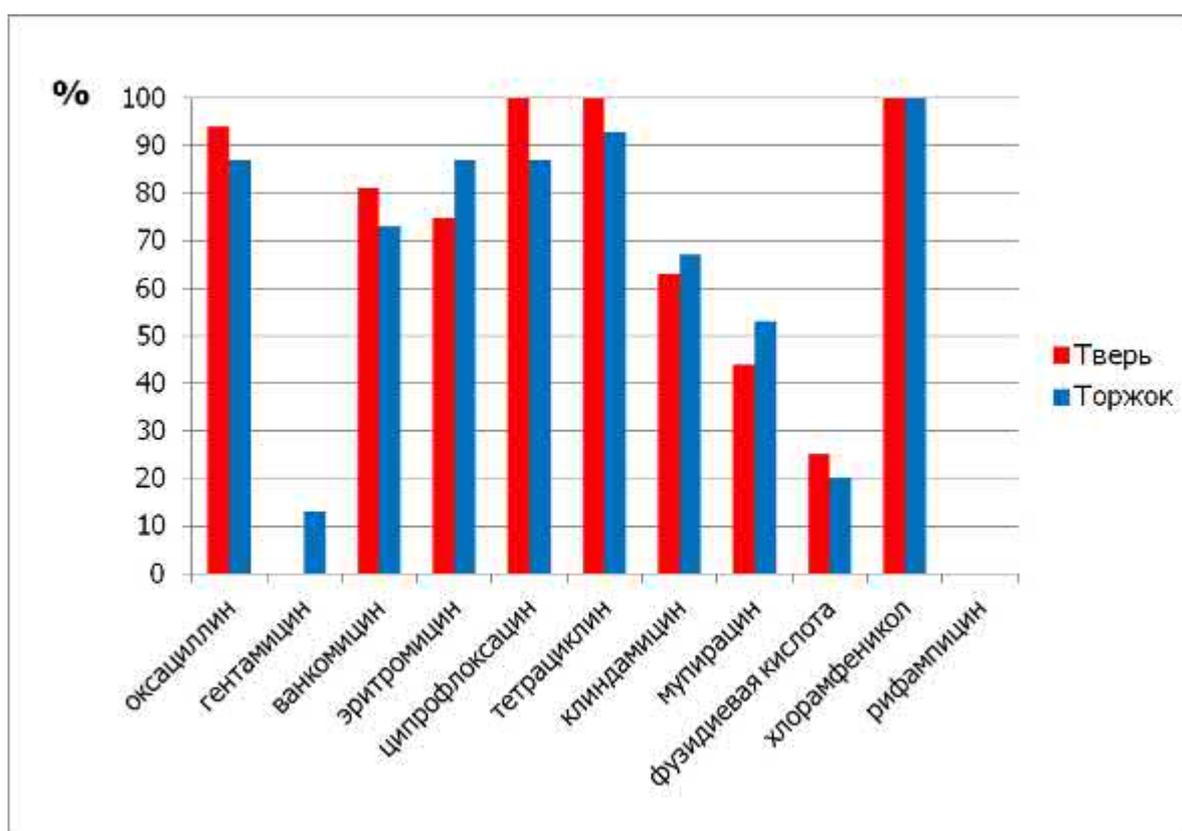


Рисунок 1 — Чувствительность *S. aureus*, выделенных от детей г. Твери и г. Торжка, к антимикробным препаратам

Таблица 5 — Число чувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* (абсолютное и относительное), выделенных от детей г. Твери и г. Торжка, к соответствующему антибиотику

Антибиотик	Число чувствительных штаммов				P
	Тверь		Торжок		
	n	%	n	%	
Оксациллин	15 _a	93,8	13 _a	86,7	0,475
Гентамицин	0 _d	0,0	2 _{cd}	13,3	0,226
Ванкомицин	13 _{ab}	81,3	11 _{ab}	73,3	0,461
Эритромицин	12 _{abc}	75,0	13 _a	86,7	0,359
Ципрофлоксацин	16 _a	100,0	13 _a	86,7	0,226
Тетрациклин	16 _a	100,0	14 _a	93,3	0,484
Клиндамицин	10 _{abc}	62,5	10 _{abc}	66,7	0,553
Мупирацин	7 _{bc}	43,8	8 _{abc}	53,3	0,431
Фузидиевая кислота	4 _{cd}	25,0	3 _{bcd}	20,0	0,539
Хлорамфеникол	16 _a	100,0	15 _a	100,0	0,999
Рифампицин	0 _d	0,0	0 _d	0,0	0,999

Примечание — Столбец P показывает доверительную вероятность при сравнении чувствительности *S. aureus*, выделенных от детей г. Твери и г. Торжка, к соответствующему антибиотику. Различия между ними статистически значимы ($P < 0,05$), если нет одинаковых буквенных индексов в двух сравниваемых ячейках одной строки/столбца; использовано попарное сравнение категорий с расчётом отношения правдоподобия с поправкой на множественность сравнений Сидак

Также определена чувствительность 15 штаммов *S. aureus*, изолированных от детей г. Торжка, к 11 антибиотикам. Золотистый стафилококк был чувствителен в 100 % случаев к хлорамфениколу, в 93 % — тетрациклину, в 87 % — оксациллину, эритромицину и ципрофлоксацину, в 73 % — к ванкомицину, в 67 % — к клиндамицину, в 53 % — к мупирацину, в 20 % — к фузидиевой кислоте, в 13 % — к гентамицину. К рифампицину чувствительность отсутствовала у всех штаммов (Рисунок 1, Таблица 5, 6).

Таблица 6 — Чувствительность *Staphylococcus aureus*, выделенного от здоровых детей г. Тверь и г. Торжка, к антибиотикам в МПК (мкг/мл)

г. Тверь											
штаммы <i>S. aureus</i>	окса- циллин	гента- мицин	ванкоми- цин	эритро- мицин	ципро- флоксацин	тетра- циклин	клинда- мицин	мупи- рацин	фузидиевая кислота	хлорамфе- никол	рифам- пицин
20	0,25	2	2	1	0,12	0,06	0,25	0,5	0,12	8	>0,08
23	8	>32	2	1	0,5	0,25	>32	>32	>32	8	4
45	0,25	4	1	1	0,25	0,25	<0,03	1	8	16	>0,08
59	0,12	4	4	>32	0,12	0,25	16	1	8	8	>0,08
64	0,12	4	2	8	0,5	0,25	0,12	2	2	8	>0,08
83	1	4	1	1	0,25	0,12	0,12	0,5	4	8	>0,08
84	0,12	4	2	0,5	0,5	0,12	0,12	1	0,5	4	0,016
123	0,5	4	1	1	1	0,5	16	>32	16	8	0,5
131	0,12	4	1	1	0,25	0,12	0,12	32	32	8	1
190	0,25	4	1	16	0,5	0,25	>32	>32	>32	16	4
192	<0,06	8	1	0,5	0,25	0,25	0,25	1	0,25	8	>0,08
196	0,25	2	1	1	0,25	0,25	0,12	>32	0,5	8	>0,08
230	0,25	4	2	1	0,5	0,25	>32	>32	>32	4	8
235	0,5	2	4	1	0,5	0,5	0,12	2	1	16	>0,08
240	0,25	2	1	>32	0,5	0,5	0,12	2	2	16	>0,08
252	0,12	8	4	1	1	0,5	16	1	16	16	4

Окончание таблицы 6

г. Торжок											
штаммы <i>S. aureus</i>	окса- циллин	гента- мицин	ванкоми- цин	эритро- мицин	ципро- флоксацин	тетра- циклин	клинда- мицин	мупи- рацин	фузидиевая кислота	хлорамфе- никол	рифам- пицин
36	0,25	2	2	0,5	0,25	0,25	0,12	0,5	0,5	8	>0,08
56	0,12	2	1	0,5	0,25	0,06	0,25	1	2	8	>0,08
57	0,25	4	2	1	0,25	0,25	<0,03	1	8	16	2
58	0,25	4	1	1	2	0,5	<0,03	0,25	8	8	>0,08
79	0,25	1	4	1	0,25	0,25	0,12	1	2	16	>0,08
80	0,5	8	4	8	2	0,25	0,25	>32	16	8	1
85	0,12	4	8	1	0,25	0,25	0,06	1	2	16	0,25
86	0,5	2	1	1	0,12	0,12	0,12	2	8	16	>0,08
88	1	8	0,5	1	0,5	0,5	32	2	16	16	2
96	0,12	4	1	0,5	0,12	0,06	8	2	0,5	16	8
105	4	8	>64	>32	0,25	0,25	32	>32	>32	8	8
107	4	32	2	1	0,5	32	>32	>32	16	8	1
109	0,5	0,5	2	0,5	0,25	0,25	32	2	0,5	8	>0,08
114	0,25	4	0,5	0,5	0,25	0,12	0,12	0,25	16	16	0,5
115	0,5	2	1	1	0,5	0,5	0,25	0,5	8	16	>0,08

Примечание — МИК (минимальная ингибирующая концентрация) для оксациллина- 2, гентамицин — 1, ванкомицин — 2, эритромицин — 1, ципрофлоксацин — 1, тетрациклин — 1, клиндамицин — 0,25, мупирацин — 1, фузидиевая кислота — 0,5, хлорамфеникол — 16, рифампицин — 0,032.

Штаммы *S. aureus*, изолированные от детей г. Твери и г. Торжка, проявили 100 % чувствительность к хлорамфениколу. Если штаммы от тверских детей показали 100% чувствительность в отношении к ципрофлоксацину и тетрациклину, то штаммы от детей из г. Торжка — в 93% случаев чувствительность к тетрациклину и в 87% — к ципрофлоксацину.

Также штаммы из Твери показали 100 % чувствительность в отношении ципрофлоксацина и тетрациклина, а штаммы из г. Торжка в 93 % случаев чувствительность к тетрациклину и в 87 % — к ципрофлоксацину.

Значительная доля изолятов *S. aureus* (более 50 %), выделенных от детей г. Твери, были чувствительны к 6 видам антибиотиков: оксациллину, ванкомицину, эритромицину, ципрофлоксацину, тетрациклину и клиндамицину. У большинства штаммов *S. aureus*, изолированных от школьников г. Торжка, выявлена чувствительность к 7 видам антибиотиков: тетрациклину, оксациллину, эритромицину, ванкомицину, клиндамицину и мупирацину.

Меньшая часть штаммов, выделенных от тверских школьников, была чувствительна к фузидиевой кислоте и мупирацину (25 и 44 % соответственно), а от детей г. Торжка — к гентамицину и фузидиевой кислоте (13 и 20 % соответственно). К гентамицину выявлена 100 % резистентность у штаммов из Твери, и у 87 % штаммов из г. Торжок. К рифампицину все изученные штаммы золотистого стафилококка были не чувствительны.

2.2.6 Характеристика газовых сигнальных молекул, выделяемых

Staphylococcus aureus

С помощью метода газовой хроматографии был охарактеризован спектр и определено количество газовых сигнальных молекул, выделяемых стафилококками, в частности золотистыми стафилококками.

Для своего метаболизма стафилококки активно используют следующие газовые молекулы: O_2 , N_2 и CO_2 . Все изолированные штаммы *S. aureus* выделяют CO_2 в большой концентрации (от 13276 ppm — г.Торжок до 14261 ppm — г. Тверь) и активно потребляют O_2 (от 6 % — г. Торжок до 7 % — г. Тверь). Выделяемая концентрация N_2 является незначительной и не превышает 3,3 % (Рисунок 2).

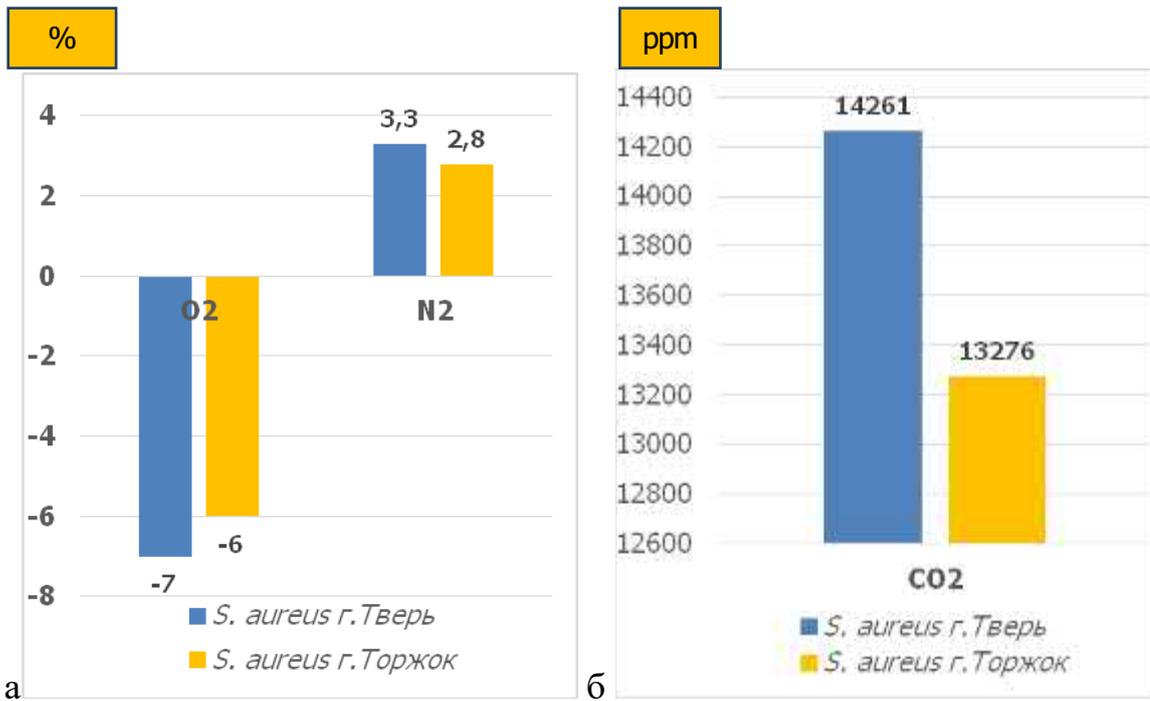


Рисунок 2 — Продукция газовых молекул *S. aureus*, выделенными от детей г. Твери и г. Торжка

Примечание: 2а — концентрация O₂ и N₂; 2б — концентрация CO₂

В результате жизнедеятельности *S. aureus* выделяют разнообразные газовые сигнальные молекулы. Следует отметить, что наиболее значимыми оказались результаты по двум газам: H₂S и NO у здоровых детей г.Твери и г. Торжка (Рисунок 3).

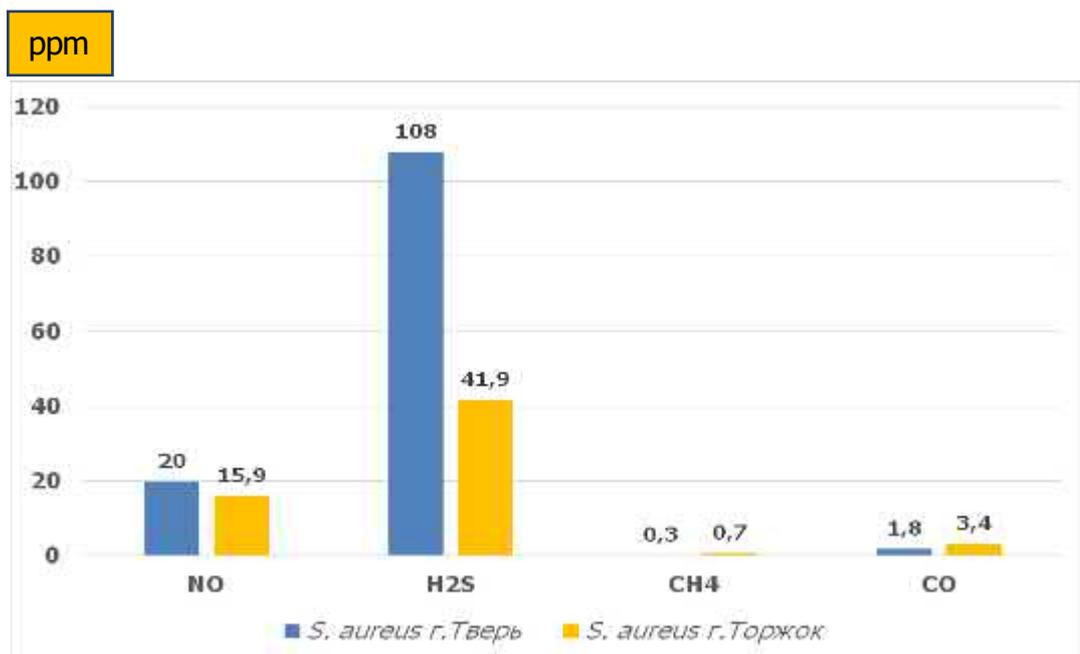


Рисунок 3 — Продукция газомодуляторов *S. aureus*, выделенными от детей г. Твери и г. Торжка

Продукция CH_4 и CO характеризовалась минимальной концентрацией (не более 3,4 ppm), причем практически равнозначной в обеих сравниваемых группах. Значительная разница выявлена среди следующих газомодуляторов: NO (от 15,9 ppm — г. Торжок до 20 ppm — г. Тверь) и H_2S (от 41,9 ppm — г. Торжок до 108 ppm — г. Тверь). Данные различия являются статистически значимым при попарном сравнении групп ($P < 0,05$, критерий Манна — Уитни).

Таким образом, у здоровых детей 7–11 лет, проживающих в г. Твери и г. Торжке, выявлен высокий уровень носительства золотистого стафилококка в ВДП. Частота встречаемости и количество *S. aureus* у тверских школьников в носу составили 45 % (3,0 lg КОЕ/мл), в зеве — 55 % (2,0 lg КОЕ/мл); у детей из г. Торжка в носу — 80 % (3,3 lg КОЕ/мл), в зеве — 20 % (0,8 lg КОЕ/мл). Штаммы *S. aureus*, изолированные от детей г. Твери, проявили лецитиназную и коагулазную активности, 100 % устойчивость к гентамицину и рифампицину; штаммы, выделенные от детей г. Торжка, обладали лецитиназной, коагулазной, гемолитической и казеинолитической активностями, 100 % резистентностью к рифампицину. Способность к адгезии у всех штаммов *S. aureus* была высокой как в г. Твери, так и в г. Торжке. Штаммы *S. aureus*, изолированные от тверских школьников, продуцировали больше газомодуляторов по сравнению со штаммами из г. Торжка. Из 31 изученного штамма выбрали один, обладающий наиболее широким спектром факторов патогенности. Этот штамм использовали для моделирования стафилококкового стоматита в эксперименте на крысах.

ГЛАВА 3. МОДЕЛЬ БАКТЕРИАЛЬНОГО СТОМАТИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ

3.1 Характеристика стоматита, вызванного *Staphylococcus aureus* в эксперименте на крысах *in vivo*

Экспериментальное моделирование бактериальных стоматитов необходимо для качественной и количественной характеристики микробиоценоза полости рта животных, оценки способности выделенных культур лактобацилл восстанавливать микробиоту ротовой полости, а также для оценки целесообразности и эффективности новых способов лечения инфекционных заболеваний различной этиологии в полости рта.

Для изучения биологических свойств золотистого стафилококка *in vivo* была создана экспериментальная модель бактериального стоматита на белых крысах с использованием штамма *S. aureus*, выделенного из зева здорового ребёнка 8 лет (г. Тверь). Данный штамм проявил самую высокую антагонистическую активность по отношению к патогенным и условно-патогенным тест – культурам, обладал факторами патогенности, высокой степенью адгезии, показал наибольшую устойчивость к антимикробным препаратам, характеризовался высокой продукцией H_2S . Эксперимент включал три этапа. На первом и втором этапах одинаковому воздействию подвергались все животные. Первый этап — моделирование травматического стоматита путём воздействия 9 % уксусной кислотой (УК) на СОПР 2 раза в день на протяжении трёх дней в виде аппликации на десну с целью создания условий для развития стафилококкового стоматита. Второй этап — на 4 сутки однократная обработка СОПР крыс культурой *S. aureus* (концентрация $1,5 \times 10^8$ клеток/мл 0,5 по McFarland), изолированного от здорового ребёнка (бактериальная модель стоматита) в виде аппликации на десну.

На третьем этапе крысы были разделены на 5 групп (контрольная — 30 крыс и по 30 — в опытных): 1 — без лечения (контрольная), 2-5 группы — лече-

ние культурами лактобацилл: 2 — *L. fermentum* 11 зв. (опытная №1), 3 — *L. fermentum* 2 п. рта (опытная №2), 4 — *L. rhamnosus* 24 д. ст. (опытная №3), 5 — комбинация всех трёх культур лактобацилл (опытная №4). Третий этап (начиная с пятых суток эксперимента) — обработка в течение 7 дней (2 раза в день) ротовой полости опытных крыс соответствующими культурами лактобацилл (концентрация $1,5 \times 10^8$ клеток/мл по McFarland) — *Lactobacillus* 11 зв., *Lactobacillus* 2 п. рта, *Lactobacillus* 24 д. ст., а также комбинацией всех трёх культур лактобацилл с целью лечения бактериального стоматита. Данные штаммы лактобацилл, использованные в эксперименте, выделены из полости рта здоровых людей в учебно-научной бактериологической лаборатории кафедры микробиологии Тверского ГМУ [126]. Штаммы *Lactobacillus* 11 зв., *Lactobacillus* 2 п. рта и *Lactobacillus* 24 д. ст. обладают высокой антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Все штаммы способны к синтезу антибиотикоподобных веществ (бактерицины, микроцины) и органических кислот; не обладают гемолитической, протеолитической, летициназной, гиалуронидазной, антилизосимной, ДНК-ной и РНК-ной активностью. Все три штамма чувствительны практически ко всем антимикробным препаратам, кроме левофлоксацина.

У крыс всех групп осуществлялось микробиологическое исследование мазков, взятых со слизистой оболочки десны до применения УК (интактные крысы), на 4 сутки использования УК, спустя сутки после обработки *S. aureus*, на 1, 4 и 7 сутки лечения культурами лактобацилл. Посевы осуществляли на среду Эндо, на желточно-солевой и кровяной агар («HiMedia») и инкубировали в аэробных, микроаэрофильных и анаэробных условиях при 37 °С в течение 18-24 ч. [24]. Морфологические и тинкториальные свойства изучали на программно-аппаратном комплексе Диаморф Цито (Россия).

На 1, 3, 5, 6, 9 и 12 день эксперимента под наркозом «Zoletil 100» (Virbac, Франция) в дозировке 8 мг/кг был произведён забор биоптатов (десна) для гистологического исследования, после чего животные выводились из эксперимента путём передозировки паров хлороформа.

3.1.1 Характеристика микробиоты крыс при травматическом стоматите

С целью создания условий для развития стафилококкового стоматита моделировали сначала травматический стоматит, повреждая СОПР крыс путём нанесения 9 % УК 2 раза в день в течение 3 дней в виде аппликации на десну.

До эксперимента были осмотрены слизистые оболочки органов ротовой полости всех животных. Признаки воспаления или патологических изменений отсутствуют, слизистые оболочки органов полости рта крыс бледно-розового цвета, влажные, не кровоточат (Рисунок 4а).

На гистологических микропрепаратах слизистой оболочки десны интактных крыс картина соответствует норме: многослойный эпителий без признаков воспаления, в собственной пластинке слизистой встречаются отдельные лимфоциты, плазматические клетки и редкие макрофаги (Рисунок 4б).

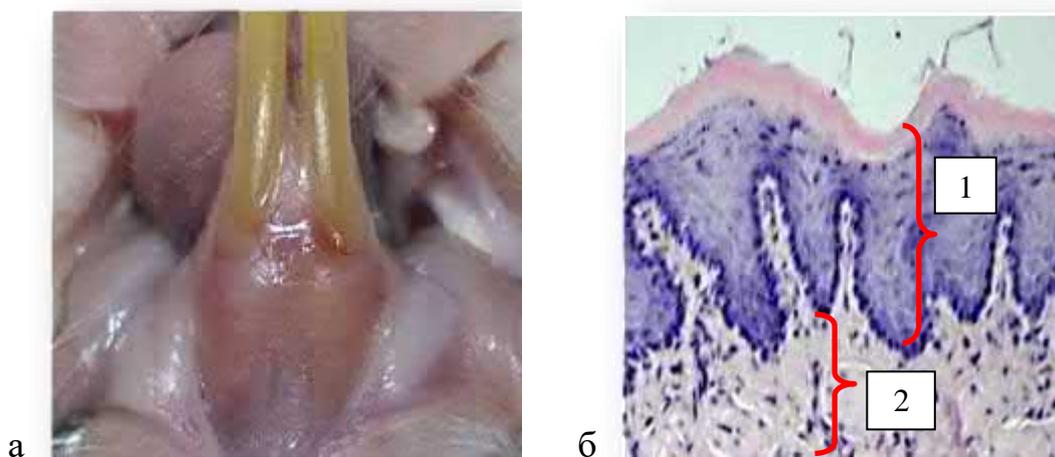


Рисунок 4 — Слизистая оболочка десны крысы до эксперимента

Примечание: 4а (макрофотография); 4б (микрофотография) — 1 — многослойный плоский эпителий; 2 — собственная пластинка с отдельными плазмоцитами, макрофагами, нейтрофилами. Окраска гематоксилин и эозин. Ок. 10, об. 40, световой микроскоп Olympus CX21

До начала эксперимента также были взяты мазки со слизистой полости рта крыс и проведён микробиологический анализ. У интактных животных на слизистой дёсен в большинстве случаев выделялись следующие аэробные и анаэробные микроорганизмы (Рисунок 5, 6): *Staphylococcus spp.* (частота встречаемости — 100 %; количество — 3,2 lg КОЕ/мл), *Streptococcus spp.* (87 %, 3,4 lg КОЕ/мл), *Lactobacillus spp.* (74 %, 2,1 lg КОЕ/мл), *Enterobacteriaceae* (64 %, 1,7 lg КОЕ/мл),

Peptostreptococcus spp. (93 %; 4,7 lg КОЕ/мл), *Peptococcus spp.* (57 %, 2,7 lg КОЕ/мл). Другие условно-патогенные бактерии, такие как *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, встречались на слизистой оболочке дёсен крыс реже (с частотой менее 50 %) и в меньшем количестве (менее 2 lg КОЕ/мл). Частота встречаемости и количество *S. aureus* у интактных крыс были относительно невысокими (33 %; 0,7 lg КОЕ/мл). Статистическая значимость различий представлена в таблицах (Таблица 7, 8).

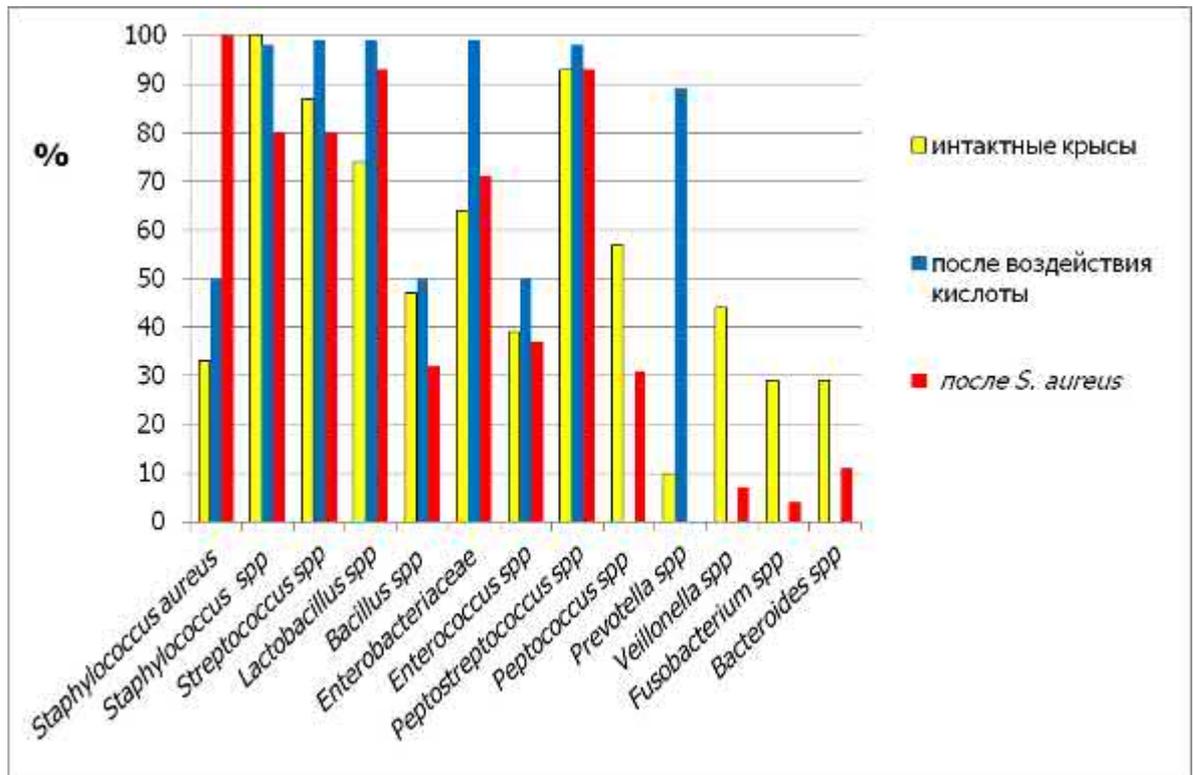


Рисунок 5 — Частота встречаемости микроорганизмов слизистой оболочки ротовой полости интактных крыс, крыс после трёхдневного воздействия уксусной кислоты и через сутки после воздействия культуры *S. aureus*

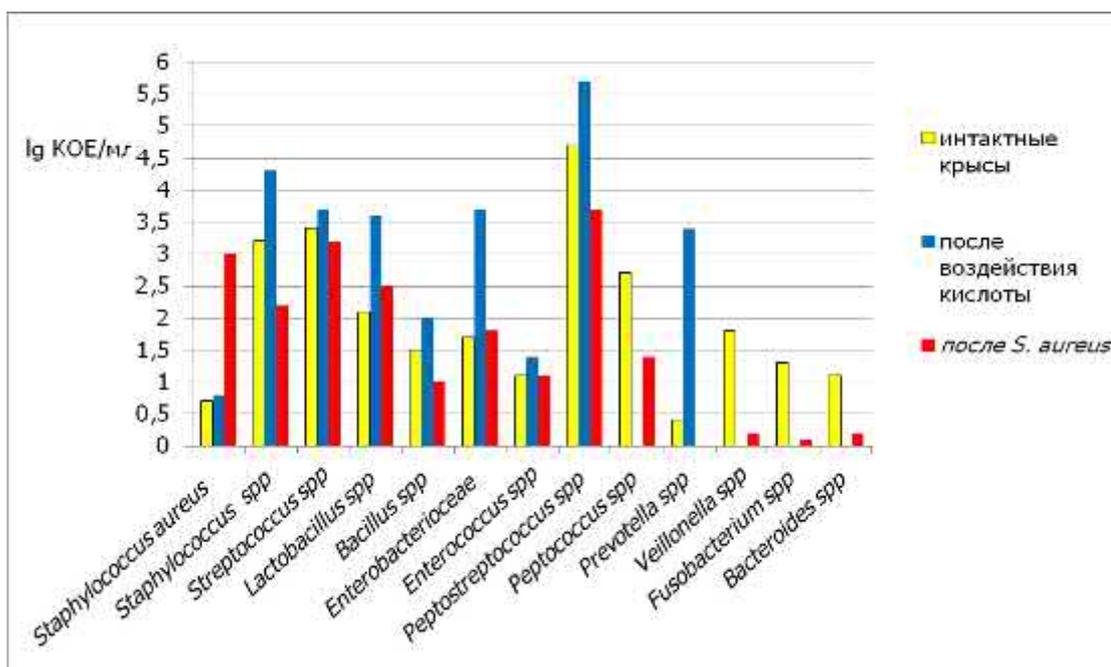


Рисунок 6 — Количество микроорганизмов слизистой оболочки ротовой полости интактных крыс, крыс после трёхдневного воздействия уксусной кислоты и через сутки после воздействия культуры *S. aureus*

Таблица 7 — Доля крыс с изолированными микроорганизмами (%) со слизистой оболочки ротовой полости интактных крыс, крыс после воздействия уксусной кислоты и культуры *Staphylococcus aureus*

Микроорганизм	Доля крыс с изолированными микроорганизмами (%)		
	интактные	после кислоты	после <i>S.aureus</i>
<i>S. aureus</i>	33 _a	50 _b	100 _c
<i>Staphylococcus spp.</i>	100 _a	98 _a	80 _b
<i>Streptococcus spp.</i>	87 _a	99 _b	80 _a
<i>Lactobacillus spp.</i>	74 _a	99 _a	93 _a
<i>Bacillus spp.</i>	47 _a	50 _a	32 _b
<i>Enterobacteriaceae</i>	64 _a	99 _b	71 _a
<i>Enterococcus spp.</i>	39 _{a,b}	50 _a	37 _b
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	93 _a	98 _b	93 _a
<i>Peptococcus spp.</i>	57 _a	0 _b	31 _c
<i>Prevotella spp.</i>	10 _a	89 _b	0 _c
<i>Veillonella spp.</i>	44 _a	0 _b	7 _c
<i>Fusobacterium spp.</i>	29 _a	0 _b	4 _c
<i>Bacteroides spp.</i>	29 _a	0 _b	11 _c

Примечание — Различия статистически значимы ($P < 0,05$), если нет одинаковых буквенных индексов в двух сравниваемых ячейках одной строки, использовано попарное сравнение категорий с расчётом отношения правдоподобия с поправкой на множественность сравнений Сидак.

Таблица 8 — Средние значения количества микроорганизмов слизистой оболочки ротовой полости у крыс после воздействия культуры *Staphylococcus aureus* (до лечения штаммами лактобацилл)

Виды микроорганизмов	Группы крыс	N штаммов	Среднее (M)	Стандартная ошибка (m)	P
<i>S. aureus</i>	контрольная группа	30	4,197 _d	,0960	<0,001
	группа L.11 зв.	30	2,643 _b	,1507	
	группа L. 2 п. рта	30	3,023 _c	,1332	
	группа L. 24 д. ст.	30	2,237 _a	,1027	
	группа L. mix	30	2,803 _{bc}	,1300	
<i>Staphylococcus spp.</i>	контрольная группа	25	2,636 _{ab}	,1292	0,083
	группа L.11 зв.	22	2,700 _{ab}	,1547	
	группа L.2 п. рта	26	2,377 _a	,0881	
	группа L. 24 д. ст.	26	2,738 _{ab}	,1443	
	группа L. mix	24	2,904 _b	,1481	
<i>Streptococcus spp.</i>	контрольная группа	24	4,021 _b	,0778	<0,001
	группа L.11 зв.	22	3,564 _a	,1003	
	группа L. 2 п. рта	26	3,465 _a	,0983	
	группа L. 24 д. ст.	25	4,184 _b	,0607	
	группа L. mix	26	4,150 _b	,0709	
<i>Lactobacillus spp.</i>	контрольная группа	28	2,668 _a	,1920	0,793
	группа L. 11 зв.	25	2,656 _a	,1425	
	группа L. 2 п. рта	28	2,493 _a	,0889	
	группа L. 24 д. ст.	29	2,721 _a	,1228	
	группа L. mix	29	2,710 _a	,1462	
<i>Bacillus spp</i>	контрольная группа	9	3,222 _b	,1188	0,051
	группа L. 11 зв.	11	2,900 _{ab}	,1459	
	группа L. 2 п. рта	10	3,250 _b	,2040	
	группа L. 24 д. ст.	10	2,810 _{ab}	,1574	
	группа L. mix	8	2,613 _a	,1827	
<i>Enterobacteriaceae</i>	контрольная группа	21	2,495 _a	,1628	0,266
	группа L. 11 зв.	13	2,408 _a	,1416	
	группа L. 2 п. рта	26	2,308 _a	,1147	
	группа L. 24 д. ст.	25	2,496 _a	,1558	
	группа L. mix	25	2,728 _a	,1264	

Окончание таблицы 8

Виды микро- организмов	Группы крыс	Н штаммов	Среднее (М)	Стандартная ошибка (m)	Р
<i>Enterococcus spp.</i>	контрольная группа	11	3,009 _b	,2306	<0,001
	группа L. 11 зв.	8	2,538 _a	,1413	
	группа L. 2 п. рта	9	2,144 _a	,1741	
	группа L. 24 д. ст.	14	3,357 _b	,1316	
	группа L. mix	13	3,454 _b	,0730	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	контрольная группа	28	4,082 _b	,2516	<0,001
	группа L. 11 зв.	30	3,187 _a	,1048	
	группа L. 2 п. рта	27	4,422 _b	,2047	
	группа L. 24 д. ст.	26	4,127 _b	,2153	
	группа L. mix	29	4,269 _b	,1620	
<i>Peptococcus spp.</i>	контрольная группа	10	4,340 _{ab}	,3631	0,006
	группа L. 11 зв.	3	2,833 _a	,0882	
	группа L. 2 п. рта	11	4,027 _b	,2265	
	группа L. 24 д. ст.	9	4,533 _{ab}	,6178	
	группа L. mix	13	5,323 _b	,1494	
<i>Veillonella spp.</i>	контрольная группа	2	3,550 _a	1,1500	0,686
	группа L. 11 зв.	4	3,500 _a	,3719	
	группа L. 2 п. рта	1	2,600 _a	.	
	группа L. 24 д. ст.	0	. _b	.	
	группа L. mix	3	2,900 _a	,2646	
<i>Fusobacterium spp.</i>	контрольная группа	1	3,000 _a	.	0,509
	группа L. 11 зв.	2	2,750 _a	,2500	
	группа L. 2 п. рта	0	. _b	.	
	группа L. 24 д. ст.	3	3,333 _a	,3180	
	группа L. mix	0	. _b	.	
<i>Bacteroides spp.</i>	контрольная группа	3	2,233 _a	,2603	0,989
	группа L. 11 зв.	3	2,367 _a	,2028	
	группа L. 2 п. рта	4	2,300 _a	,1581	
	группа L. 24 д. ст.	5	2,440 _a	,2694	
	группа L. mix	2	2,200 _a	1,2000	

Примечание — Различия статистически значимы ($P < 0,05$), если нет одинаковых буквенных индексов в двух сравниваемых ячейках одного столбца для одного микроорганизма, использован дисперсионный анализ с апостериорным критерием Тьюки, где М — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. Экспериментальные группы крыс: L.11 зв., L. 2 п. рта, L. 24 д. ст. и L. mix.

На 4 сутки эксперимента (после трёхдневной обработки УК) осмотр слизистой оболочки десны у всех животных позволил выявить отёк и выраженную гиперемию (Рисунок 7а).

Примерно у 50 % крыс опытных групп наблюдали наличие поражений полости рта (афты, язвочки, петехии). У некоторых животных начали формироваться гнойные очаги. На гистологических препаратах обнаружены гипертрофия, дистрофия шиповатого слоя, стаз крови в некоторых микрососудах, инфильтрация рыхлой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки иммунокомпетентными клетками (Рисунок 7б).

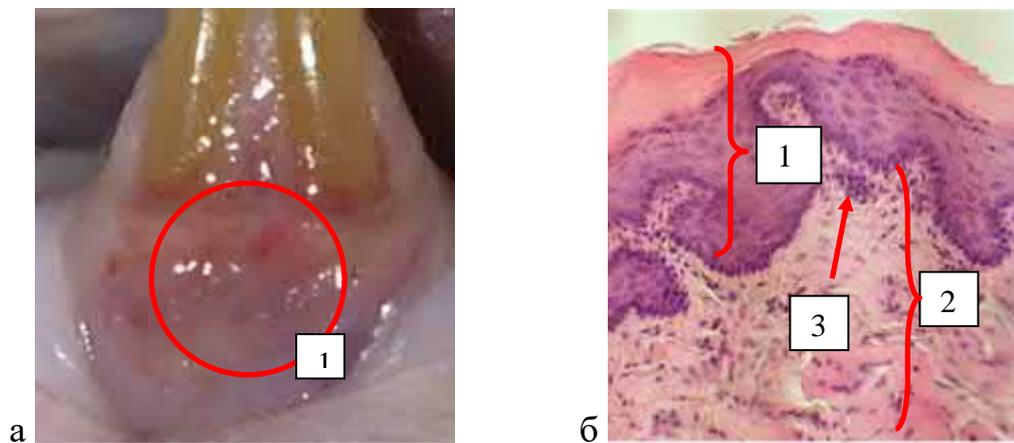


Рисунок 7 — Слизистая оболочка десны крысы после воздействия уксусной кислоты

Примечание: 7а (макрофотография) — 1 — гиперемия и отёк; 7б (микрофотография) — 1 — гипертрофированный многослойный плоский эпителий, 2 — собственная пластинка, 3 — очаговая инфильтрация собственной пластинки макрофагами, нейтрофилами, плазматическими клетками. Окраска гематоксилин и эозин. Ок. 10, об. 40, световой микроскоп Olympus CX21

Частота встречаемости *S. aureus*, по сравнению с интактными животными, увеличилась незначительно — с 33 % до 50 %. Распространённость бактерий рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* и семейства *Enterobacteriaceae* составила более 95 %. Частота встречаемости *Bacillus spp.* несколько снизилась — с 47 % до 50 %, а *Prevotella spp.*, напротив, увеличилась с 10 % до 89 %. Бактерии рода *Peptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium* и *Bacteroides*, обнаруженные у интактных крыс, у крыс после обработки УК не выявлены. Различия по частоте встречаемости были статистически значимы при $P < 0,001$ (точный тест Фишера). Количество и распространённость *S. aureus* как до применения уксусной

кислоты, так и после этого, увеличилось незначительно – с 0,7 до 0,8 lg КОЕ/мл, различия являются статистически значимыми при $P < 0,05$, тест Стьюдента для независимых переменных (Рисунок 5, 6).

У интактных крыс количество микроорганизмов ротовой полости не имело статистических различий ни по одному виду бактерий, при $P < 0,05$ (использован дисперсионный анализ с апостериорным критерием Тьюки).

Сравнение интактных крыс и крыс, подвергшихся воздействию УК, выявило, что статистически значимыми были различия количественных показателей всех микроорганизмов, кроме *Peptostreptococcus*, при $P < 0,05$ (использован дисперсионный анализ с апостериорным критерием Тьюки).

Различия в контрольной и опытных группах явились статистически значимыми для следующих микроорганизмов: *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.* (Таблица 8).

Было установлено, что в присутствии уксусной кислоты количество остальных аэробных и анаэробных бактерий существенно возросло: *Staphylococcus spp.* — с 3,2 до 4,3 lg КОЕ/мл; *Lactobacillus spp.* — с 2,1 до 3,6 lg КОЕ/мл, семейства *Enterobacteriaceae* — с 1,7 до 3,7 lg КОЕ/мл, *Peptostreptococcus spp.* — с 4,7 до 5,7 lg КОЕ/мл, *Prevotella spp.* — с 0,4 до 3,4 lg КОЕ/мл. Исключение составили бактерии рода *Streptococcus*, *Bacillus* и *Enterococcus*, количество которых увеличилось незначительно.

3.1.2 Характеристика микробиоты крыс при бактериальном стоматите

Для моделирования стафилококкового стоматита на 4 сутки была проведена однократная обработка СОПР крыс культурой *S. aureus* (концентрация $1,5 \times 10^8$ клеток/мл 0,5 по McFarland), выделенного от здорового ребёнка, в виде аппликации на десну.

На 5 сутки эксперимента (спустя сутки после обработки СОПР крыс культурой *S. aureus*) были выявлены макро- и микроскопические признаки воспаления, свидетельствующие о развитии бактериального стоматита. Осмотр полости рта у всех животных показал нарастание признаков воспалительного процесса слизистой оболочки десны: это — выраженная гиперемия и отёк, петехии, сформированные гнойные очаги. У многих животных в области резцовой части десны нижней челю-

сти сформировался инфильтрат с гнойными наложениями (Рисунок 8а). На микропрепаратах — нарушение целостности поверхностного слоя многослойного плоского эпителия, лейкоцитарная инфильтрация подлежащих тканей (Рисунок 8б).

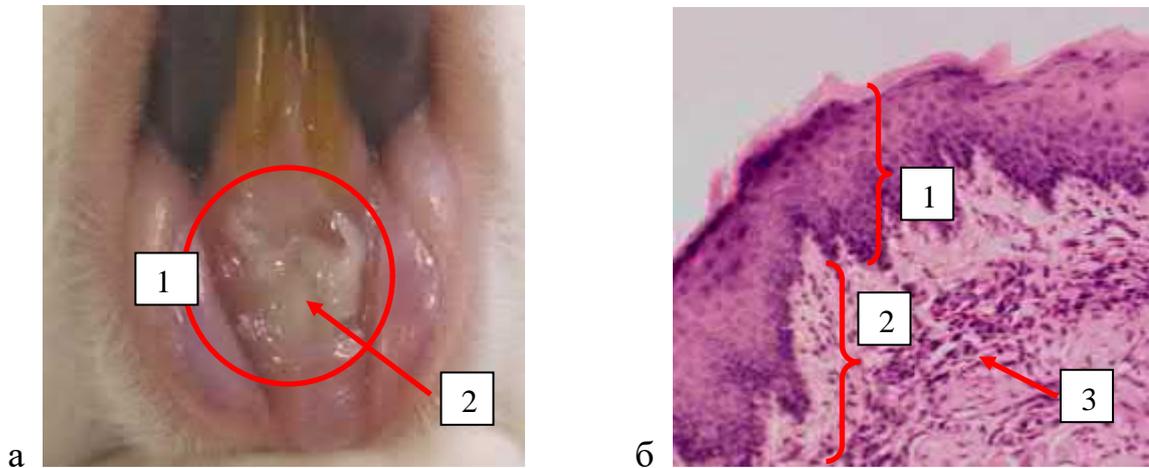


Рисунок 8 — Слизистая оболочка десны крысы после обработки культурой *S. aureus*

Примечание: 8а (макрофотография) — 1 — выраженная гиперемия и отёк, 2 — гнойный очаг; 8б (микрофотография) — 1 — гипертрофированный многослойный плоский эпителий с признаками разрушения поверхностного слоя, 2 — собственная пластинка, 3 — обильная инфильтрация собственной пластинки макрофагами, плазматическими клетками, нейтрофильными лейкоцитами. Окраска гематоксилин и эозин. Ок. 10, об. 40, световой микроскоп Olympus CX21

Частота встречаемости *S. aureus* резко увеличилась с 50 до 100 %. В то же время распространенность других УПМ уменьшилась: *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* — до 80 %; *Lactobacillus spp.* и *Enterobacteriaceae* с 99 % до 93 % и 71 % соответственно; *Peptostreptococcus spp.* с 98 % до 93 %; *Bacillus spp.* и *Enterococcus spp.* с 50 % до 32 % и 37 % соответственно; бактерии рода *Prevotella* не выявлены. Однако представители рода *Peptococcus* (31 %), *Bacteroides* (11 %), *Veillonella* (7 %), *Fusobacterium* (4 %), не обнаруженные после обработки УК, появились снова (Рисунок 5). В количественном отношении самый высокий показатель был выявлен у бактерий *S. aureus*, количество которого возросло с 0,8 до 3 lg КОЕ/мл. Количество остальных УПМ уменьшилось: *Staphylococcus spp.* — с 4,3 до 2,2 lg КОЕ/мл, *Streptococcus spp.* — с 3,7 до 3,2 lg КОЕ/мл, *Lactobacillus spp.* — с 3,6 до 2,5 lg КОЕ/мл, *Bacillus spp.* — с 2 до 1 lg КОЕ/мл, *Enterobacteriaceae* — с 3,7 до 1,8 lg КОЕ/мл, *Enterococcus spp.* — с 1,4 до 1,1 lg КОЕ/мл и *Peptostreptococcus spp.* — с 5,7 до 3,7 lg КОЕ/мл. Представители ро-

дов *Peptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium* и *Bacteroides* появились в незначительном количестве, не превышающем $1,4 \lg$ КОЕ/мл (Рисунок 6).

3.1.3 Характеристика микробиоты крыс при лечении стоматита пробиотическими штаммами лактобацилл

С целью лечения стафилакоккового стоматита обрабатывали СОПР крыс опытных групп дважды на протяжении 7 дней в виде аппликаций на десну соответствующими высокоактивными культурами лактобацилл — *Lactobacillus* 11 зв., *Lactobacillus* 2 п. рта, *Lactobacillus* 24 д. ст., а также комбинацией всех трёх культур лактобацилл (*Lactobacillus* mix).

На 6 сутки (через день после обработки культурами *Lactobacillus*) и до окончания эксперимента при визуальном осмотре выявлено постепенное уменьшение отёка и инфильтрации собственной пластинки десны, сокращение площади гнойных поражений и эрозий в ротовой полости крыс до их полного исчезновения (Рисунок 9а). На гистологических препаратах зафиксировано восстановление поверхностного слоя эпителия, а также ниже лежащих его слоёв, уменьшение количества нейтрофильных лейкоцитов, плазматических и макрофагических клеток под базальной мембраной (Рисунок 9б).

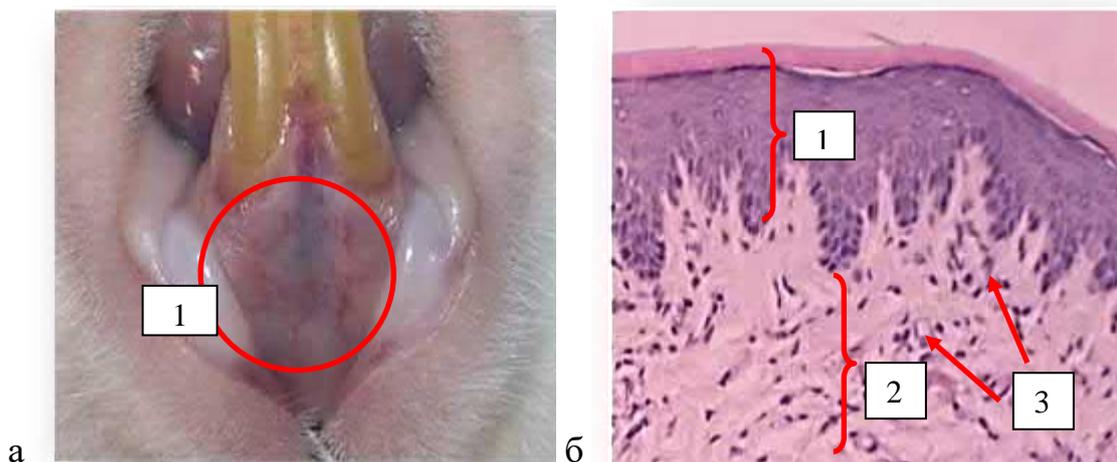


Рисунок 9 — Слизистая оболочка десны крысы на 4 сутки лечения культурой *Lactobacillus* 11 зв.

Примечание: 9а (макрофотография) — 1 — остаточные явления воспаления, незначительный отёк и гиперемия; 9б (микрофотография) — 1 — многослойный плоский эпителий, 2 — собственная пластинка, 3 — отдельные плазмоциты, макрофаги и нейтрофильные лейкоциты. Окраска гематоксилин и эозин. Ок. 10, об. 40, световой микроскоп Olympus CX21

После обработки СОПІ крыс культурой *S. aureus* через сутки высевались следующие микроорганизмы: *S. aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp.* и *Bacteroides spp.* Представители рода *Prevotella* не выявлены (Рисунок 5).

Далее спустя ещё сутки в контрольной и всех опытных группах были обнаружены *S. aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и *Peptococcus spp.* В контрольной и только в одной или двух опытных группах присутствовали *Bacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.*, *Veillonella spp.* и *Bacteroides spp.* Ни в одной из групп не высевались бактерии *Prevotella spp.* и *Fusobacterium spp.* Частота встречаемости *S. aureus* уменьшилась со 100 % и варьировалась от 40 до 83 % при использовании отдельных штаммов лактобацилл и до 67 % при их сочетании (Рисунок 10, Таблица 9).

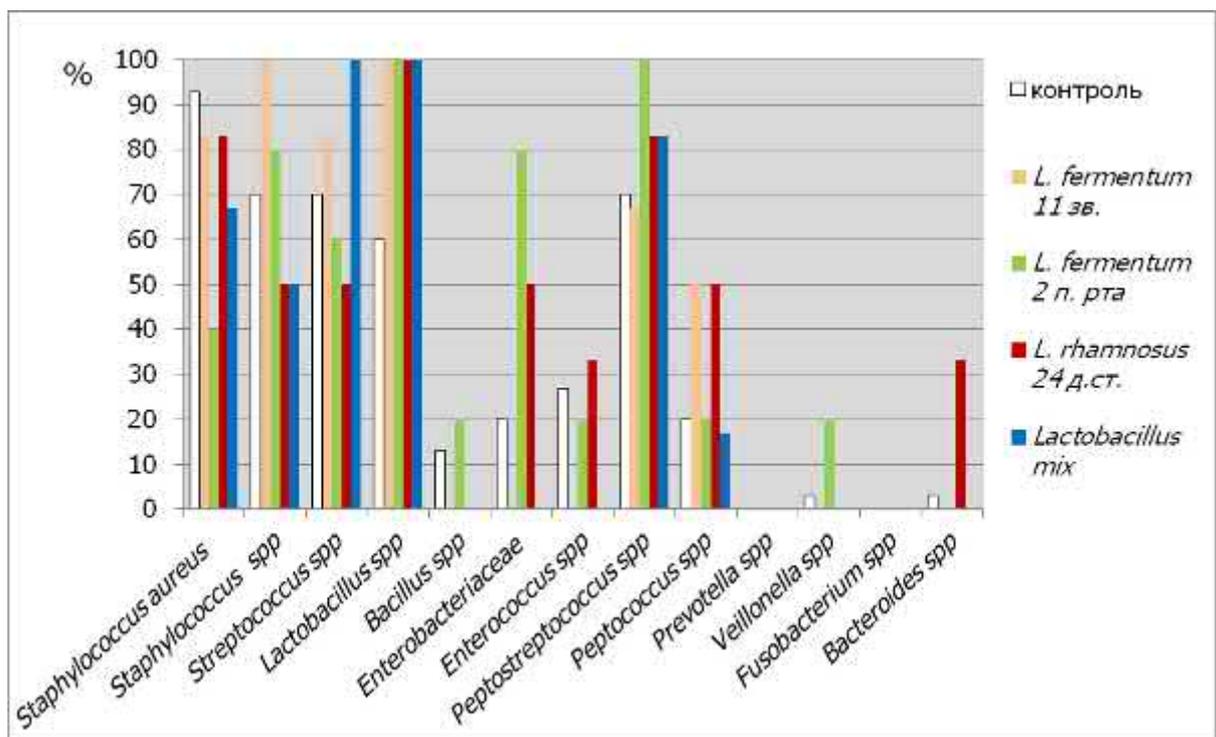


Рисунок 10 — Частота встречаемости микроорганизмов слизистой оболочки ротовой полости крыс контрольной и опытных групп на первые сутки лечения культурами *Lactobacillus* 11 зв., *Lactobacillus* 2 п. рта, *Lactobacillus* 24 д. ст., комбинацией всех трёх культур лактобацилл

Таблица 9 — Доля крыс с изолированными микроорганизмами (%) со слизистой оболочки ротовой полости крыс контрольной и опытных групп на первые сутки лечения культурами *Lactobacillus* 11 зв., *Lactobacillus* 2 п. рта, *Lactobacillus* 24 д. ст., комбинацией всех трёх культур лактобацилл

Вид микроорганизма	Доля крыс с изолированными микроорганизмами (%)				
	контроль	L.11зв.	L. 2 п. рта	L. 24 д. ст.	L.mix
<i>S. aureus</i>	93 _a	83 _a	40 _b	83 _a	67 _{a,b}
<i>Staphylococcus spp.</i>	70 _a	100 _b	80 _a	50 _a	50 _a
<i>Streptococcus spp.</i>	70 _a	83 _{a,c}	60 _a	50 _a	100 _{b,c}
<i>Lactobacillus spp.</i>	60 _a	100 _b	100 _b	100 _b	100 _b
<i>Bacillus spp.</i>	13 _{a,b}	0 _a	20 _b	0 _a	0 _a
<i>Enterobacteriaceae</i>	20 _a	0 _b	80 _c	50 _c	0 _b
<i>Enterococcus spp.</i>	27 _a	0 _b	20 _a	33 _a	0 _b
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	70 _a	67 _a	100 _b	83 _{a,b}	83 _{a,b}
<i>Peptococcus spp.</i>	20 _a	50 _a	20 _a	50 _a	17 _a
<i>Prevotella spp.</i>	0 _a	0 _a	0 _a	0 _a	0 _a
<i>Veillonella spp.</i>	3 _{a,b}	0 _{a,b}	20 _b	0 _a	0 _a
<i>Fusobacterium spp.</i>	0 _a	0 _a	0 _a	0 _a	0 _a
<i>Bacteroides spp.</i>	3 _a	0 _a	0 _a	33 _b	0 _a

Примечание — Различия статистически значимы ($P < 0,05$), если одинаковых буквенных индексов в двух сравниваемых ячейках одной строки нет, использовано попарное сравнение категорий с расчётом отношения правдоподобия с поправкой на множественность сравнений Сидак

Количественные показатели всех микроорганизмов, кроме *S. aureus*, незначительно изменились в ту или иную сторону. Количество *S. aureus* уменьшилось с 3 lg КОЕ/мл и варьировало от 0,9 до 1,5 lg КОЕ/мл при применении отдельных видов лактобацилл и до 1,2 lg КОЕ/мл при использовании их комбинации (Рисунок 11, Таблица 10).

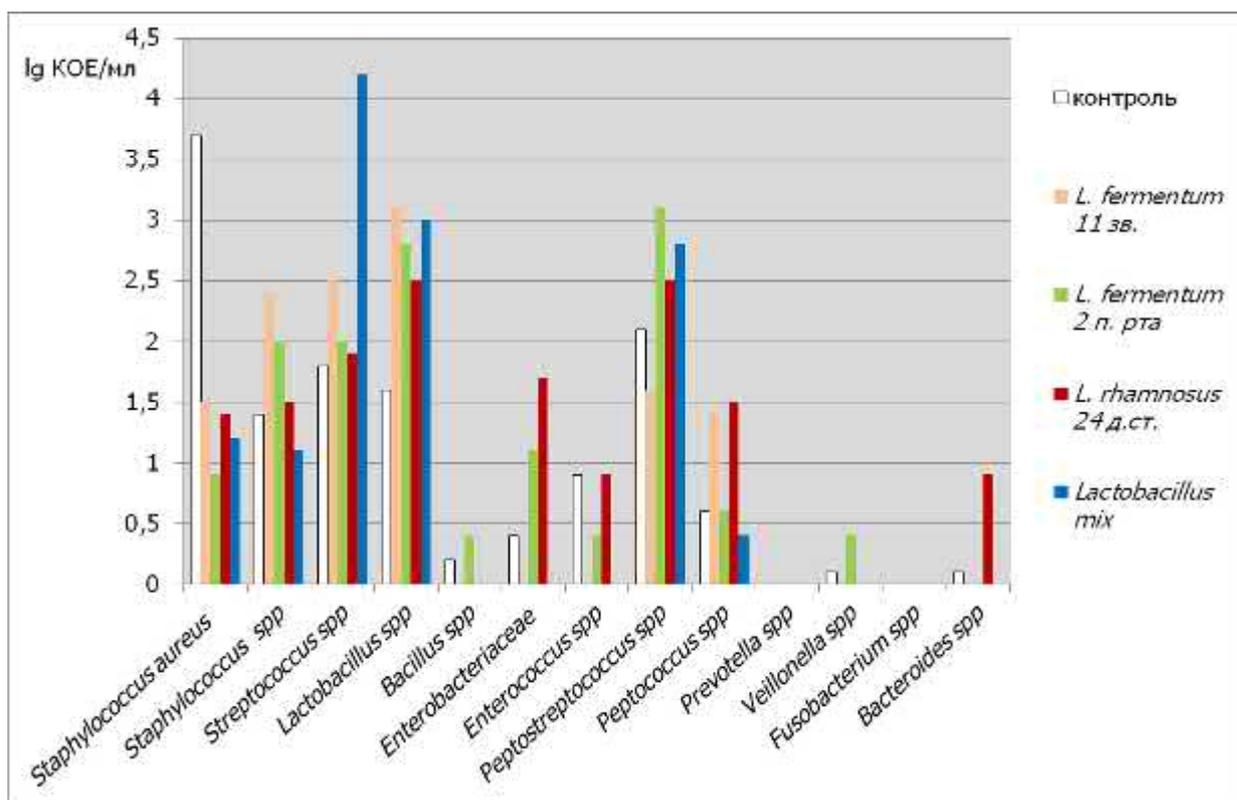


Рисунок 11 — Количество микроорганизмов слизистой оболочки ротовой полости крыс контрольной и опытных групп на первые сутки лечения культурами *Lactobacillus* 11 зв., *Lactobacillus* 2 п. рта, *Lactobacillus* 24 д. ст., комбинацией всех трёх культур лактобацилл

Таблица 10 — Средние значения количества микроорганизмов слизистой оболочки ротовой полости крыс контрольной и опытных групп на первые сутки лечения культурами *Lactobacillus* 11 зв., *Lactobacillus* 2 п. рта, *Lactobacillus* 24 д. ст., комбинацией всех трёх культур лактобацилл

Виды микроорганизмов	Группы крыс	N штаммов	Среднее (M)	Стандартная ошибка (m)	P
<i>S. aureus</i>	контрольная группа	28	4,011 _c	,1157	<0,001
	группа с лечением L. 11 зв.	25	1,852 _a	,0980	
	группа с лечением L. 2 п. рта	12	2,350 _b	,1909	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	25	1,732 _a	,1279	
	группа с лечением L. mix	20	1,845 _a	,1448	

Продолжение таблицы 10

Виды микроорганизмов	Группы крыс	N штаммов	Среднее (M)	Стандартная ошибка (m)	P
<i>Staphylococcus spp.</i>	контрольная группа	21	2,000 _a	,1213	<0,001
	группа с лечением L. 11 зв.	30	2,437 _b	,0989	
	группа с лечением L. 2 п. рта	24	2,542 _b	,1319	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	15	2,987 _c	,2093	
	группа с лечением L. mix	15	2,287 _{ab}	,1895	
<i>Streptococcus spp.</i>	контрольная группа	21	2,633 _a	,2051	<0,001
	группа с лечением L. 11 зв.	25	3,024 _b	,1015	
	группа с лечением L. 2 п. рта	18	3,333 _{bc}	,1035	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	16	3,513 _c	,1586	
	группа с лечением L. mix	30	4,230 _d	,0910	
<i>Lactobacillus spp.</i>	контрольная группа	18	2,683 _{ab}	,2296	0,019
	группа с лечением L. 11 зв.	30	3,110 _c	,0905	
	группа с лечением L. 2 п. рта	30	2,760 _{abc}	,0857	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	30	2,543 _a	,1187	
	группа с лечением L. mix	30	2,963 _{bc}	,1600	
<i>Bacillus spp.</i>	контрольная группа	4	1,825 _a	,3092	0,214
	группа с лечением L. 11 зв.	0	. _b	.	
	группа с лечением L. 2 п. рта	6	2,233 _a	,1430	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	0	. _b	.	
	группа с лечением L. mix	0	. _b	.	
<i>Enterobacteriaceae</i>	контрольная группа	6	1,967 _a	,3303	<0,001
	группа с лечением L. 11 зв.	0	. _b	.	
	группа с лечением L. 2 п. рта	24	1,421 _a	,0759	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	15	3,360 _a	,0668	
	группа с лечением L. mix	0	. _b	.	
<i>Enterococcus spp.</i>	контрольная группа	8	3,500 _a	,1936	<0,001
	группа с лечением L. 11 зв.	0	. _b	.	
	группа с лечением L. 2 п. рта	6	2,067 _a	,2616	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	10	2,790 _a	,1370	
	группа с лечением L. mix	0	. _b	.	

Окончание таблицы 10

Виды микроорганизмов	Группы крыс	N штаммов	Среднее (M)	Стандартная ошибка (m)	P
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	контрольная группа	21	3,048 _b	,1712	<0,001
	группа с лечением L. 11 зв.	20	2,450 _a	,0925	
	группа с лечением L. 2 п. рта	30	3,070 _b	,1253	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	25	3,024 _b	,1193	
	группа с лечением L. mix	25	3,412 _b	,1507	
<i>Peptococcus spp.</i>	контрольная группа	6	3,000 _a	,3130	0,821
	группа с лечением L. 11 зв.	15	2,873 _a	,1541	
	группа с лечением L. 2 п. рта	6	3,200 _a	,1528	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	15	3,067 _a	,3390	
	группа с лечением L. mix	5	2,620 _a	,1828	
<i>Veillonella spp.</i>	контрольная группа	1	2,800 _a	.	0,288
	группа с лечением L. 11 зв.	0	.b	.	
	группа с лечением L. 2 п. рта	6	2,233 _a	,1801	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	0	.b	.	
	группа с лечением L. mix	0	.b	.	
<i>Bacteroides spp.</i>	контрольная группа	1	2,700 _a	.	0,934
	группа с лечением L. 11 зв.	0	.b	.	
	группа с лечением L. 2 п. рта	0	.b	.	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	10	2,660 _a	,1408	
	группа с лечением L. mix	0	.b	.	

Примечание: Различия статистически значимы ($P < 0,05$), если нет одинаковых буквенных индексов в двух сравниваемых ячейках одного столбца для одного микроорганизма, использован дисперсионный анализ с апостериорным критерием Тьюки, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. Экспериментальные группы крыс: L.11 зв., L. 2 п. рта, L. 24 д. ст. и L. mix.

Различия в контрольной и экспериментальных группах были статистически значимы для бактерий *S. aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* (Таблица 10).

На 4 сутки лечения на слизистой оболочке дёсен были выявлены все виды микроорганизмов, которые были изолированы от интактных животных, как в контрольной, так и почти во всех опытных группах (Рисунок 12, Таблица 11). Количество всех бактерий, за исключением золотистого стафилококка, увеличилось (Рисунок 13, Таблица 12).

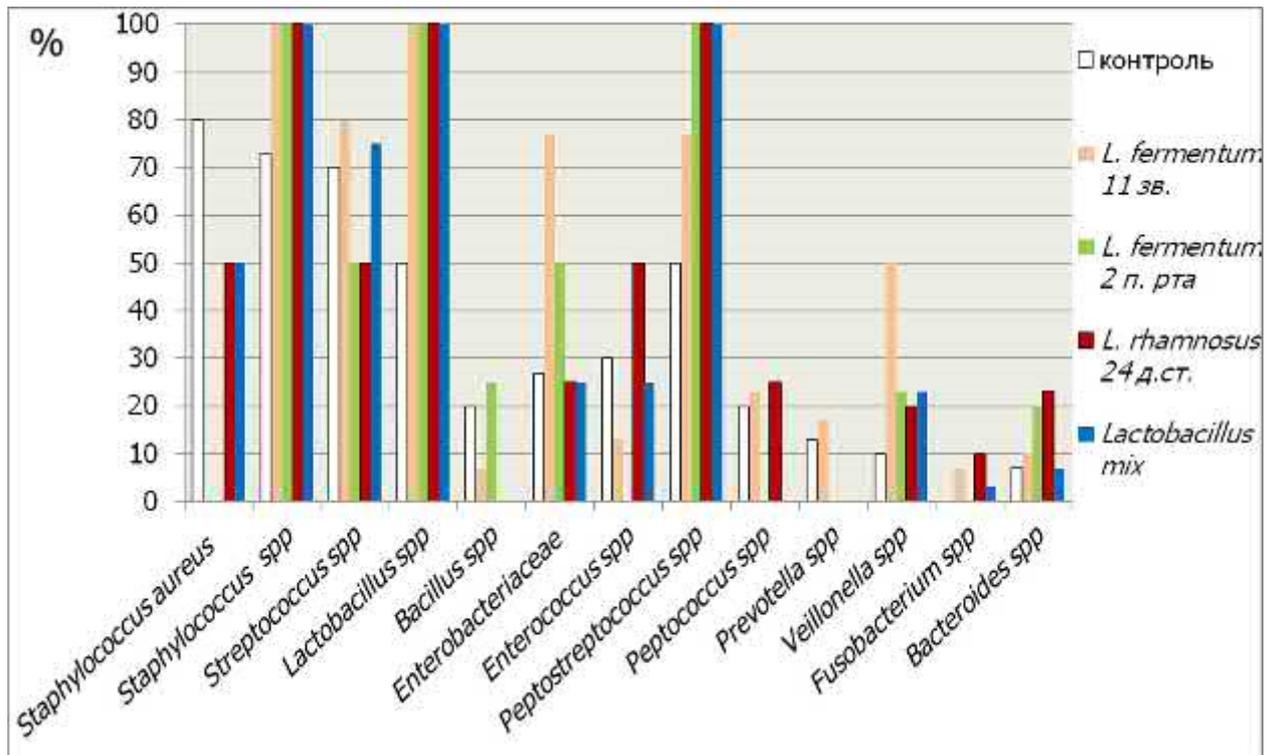


Рисунок 12 — Частота встречаемости микроорганизмов слизистой оболочки ротовой полости крыс контрольной и опытных групп на 4 сутки лечения культурами *Lactobacillus* 11 зв., *Lactobacillus* 2 п. рта, *Lactobacillus* 24 д. ст., комбинацией всех трёх культур лактобацилл

Таблица 11 — Доля крыс с изолированными микроорганизмами (%) со слизистой оболочки ротовой полости крыс контрольной и опытных групп на 4 сутки лечения культурами *Lactobacillus* 11 зв., *Lactobacillus* 2 п. рта, *Lactobacillus* 24 д. ст., комбинацией всех трёх культур лактобацилл

Микроорганизм	Доля крыс с изолированными микроорганизмами (%)				
	контроль	L. 11 зв.	L. 2 п. рта	L. 24 д. ст.	L. mix
<i>S. aureus</i>	80 _a	0 _b	0 _b	50 _a	50 _a
<i>Staphylococcus spp.</i>	73 _a	100 _b	90 _b	70 _a	80 _a
<i>Streptococcus spp.</i>	70 _a	80 _a	87 _a	73 _a	73 _a
<i>Lactobacillus spp.</i>	50 _a	100 _b	100 _b	100 _b	100 _b
<i>Bacillus spp.</i>	20 _a	7 _{a,b}	23 _a	17 _{a,b}	0 _b
<i>Enterobacteriaceae</i>	27 _a	77 _b	50 _{a,b}	27 _a	27 _a
<i>Enterococcus spp.</i>	30 _{a,b}	13 _a	20 _{a,b}	50 _b	23 _{a,b}
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	50 _a	77 _{a,b}	93 _b	77 _{a,b}	93 _b
<i>Peptococcus spp.</i>	20 _a	23 _a	33 _a	27 _a	13 _a
<i>Prevotella spp.</i>	13 _a	17 _a	10 _a	0 _a	13 _a
<i>Veillonella spp.</i>	10 _a	50 _b	23 _{a,b}	20 _{a,b}	23 _{a,b}
<i>Fusobacterium spp.</i>	0 _a	7 _a	0 _a	10 _a	3 _a
<i>Bacteroides spp.</i>	7 _a	10 _a	20 _a	23 _a	7 _a

Примечание — Различия между микроорганизмами статистически значимы ($P < 0,05$), если нет одинаковых буквенных индексов в двух сравниваемых ячейках одной строки, использовано попарное сравнение категорий с расчётом отношения правдоподобия с поправкой на множественность сравнений Сидак

На 4 сутки лечения не высевался *S. aureus* с СОПР у крыс опытных групп №1 и №2, которых лечили культурами *Lactobacillus* 11 зв. и *Lactobacillus* 2 п. рта соответственно. Частота встречаемости *S. aureus* у животных опытных групп №3 (*Lactobacillus* 24 д. ст.) и №4, слизистую оболочку дёсен которых обрабатывали комбинацией лактобацилл, составила по 50 %, количество — 0,9 и 1,2 lg КОЕ/мл. У крыс контрольной группы (без лечения) встречаемость *S. aureus* достигала 80 %, количество — 3,3 lg КОЕ/мл (Рисунок 12, 13).

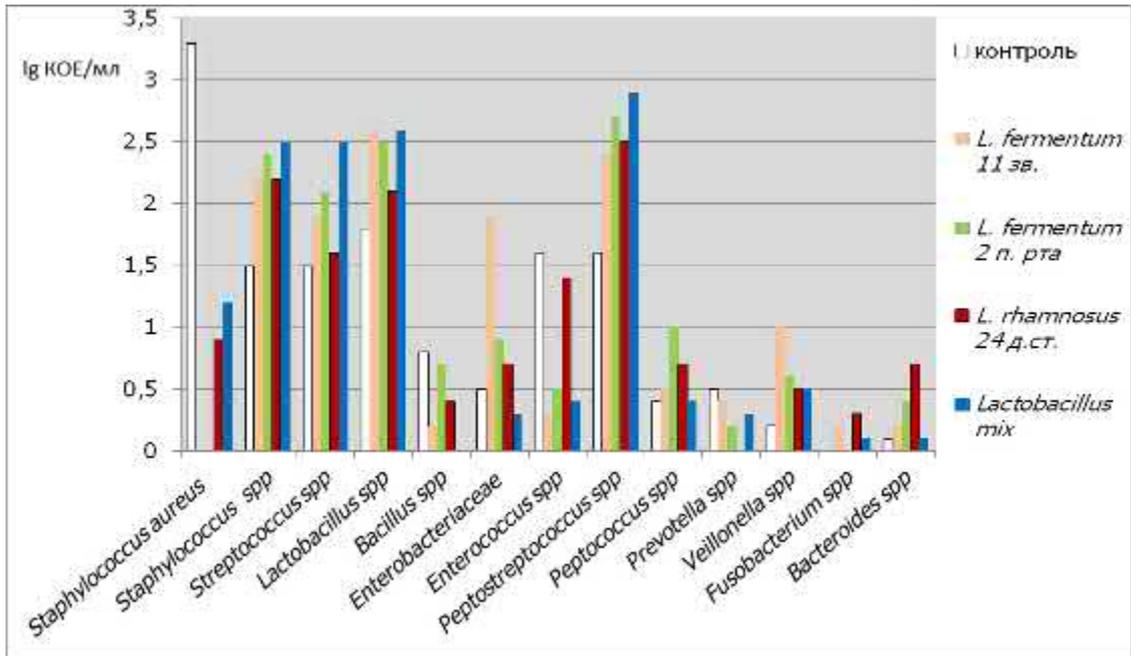


Рисунок 13 — Количество микроорганизмов слизистой оболочки ротовой полости крыс контрольной и опытных групп на 4 сутки лечения культурами *Lactobacillus* 11 зв., *Lactobacillus* 2 п. рта, *Lactobacillus* 24 д. ст., комбинацией всех трёх культур лактобацилл

Таблица 12 — Средние значения количества микроорганизмов слизистой оболочки ротовой полости крыс контрольной и опытных групп на 4 сутки лечения культурами *Lactobacillus* 11 зв., *Lactobacillus* 2 п. рта, *Lactobacillus* 24 д. ст., комбинацией всех трёх культур лактобацилл

Виды микроорганизмов	Группы крыс	N штаммов	Среднее (M)	Стандартная ошибка (m)	P
<i>S. aureus</i>	контрольная группа	24	4,083 _b	,0744	<0,001
	группа с лечением L. 11 зв.	0	.c	.	
	группа с лечением L. 2 п. рта	0	.c	.	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	15	1,813 _a	,2021	
	группа с лечением L. mix	15	2,433 _a	,1548	
<i>Staphylococcus spp.</i>	контрольная группа	22	2,091 _a	,1702	<0,001
	группа с лечением L. 11 зв.	30	2,247 _a	,1059	
	группа с лечением L. 2 п. рта	27	2,667 _b	,1403	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	21	3,105 _c	,1410	
	группа с лечением L. mix	24	3,179 _c	,1621	

Продолжение таблицы 12

Виды микро-организмов	Группы крыс	Н штаммов	Среднее (М)	Стандартная ошибка (m)	P
<i>Streptococcus spp.</i>	контрольная группа	21	2,167 _a	,1484	<0,001
	группа с лечением L. 11 зв.	24	2,325 _a	,1337	
	группа с лечением L. 2 п. рта	26	2,392 _a	,1472	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	22	2,236 _a	,1172	
	группа с лечением L. mix	22	3,473 _b	,1164	
<i>Lactobacillus spp.</i>	контрольная группа	15	3,500 _c	,2217	<0,001
	группа с лечением L. 11 зв.	30	2,620 _b	,0903	
	группа с лечением L. 2 п. рта	30	2,490 _b	,0890	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	30	2,097 _a	,1147	
	группа с лечением L. mix	30	2,627 _b	,1431	
<i>Bacillus spp.</i>	контрольная группа	6	3,783 _a	,1470	<0,001
	группа с лечением L. 11 зв.	2	2,500 _b	,2000	
	группа с лечением L. 2 п. рта	7	2,857 _b	,0571	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	5	2,240 _b	,1631	
	группа с лечением L. mix	0	.c	.	
<i>Enterobacteria ceae</i>	контрольная группа	8	2,012 _b	,2453	<0,001
	группа с лечением L. 11 зв.	23	2,452 _c	,0900	
	группа с лечением L. 2 п. рта	15	1,853 _b	,1242	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	8	2,700 _c	,1753	
	группа с лечением L. mix	8	1,287 _a	,0666	
<i>Enterococcus spp.</i>	контрольная группа	8	6,000 _c	,0000	<0,001
	группа с лечением L. 11 зв.	4	2,475 _b	,2562	
	группа с лечением L. 2 п. рта	6	2,300 _{ab}	,1983	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	15	2,753 _b	,1272	
	группа с лечением L. mix	7	1,914 _a	,0769	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	контрольная группа	15	3,260 _a	,1690	0,304
	группа с лечением L. 11 зв.	23	3,109 _a	,0683	
	группа с лечением L. 2 п. рта	28	2,936 _a	,1424	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	23	3,304 _a	,0865	
	группа с лечением L. mix	28	3,125 _a	,1573	

Окончание таблицы 12

Виды микро-организмов	Группы крыс	Н штаммов	Среднее (М)	Стандартная ошибка (m)	Р
<i>Peptococcus spp.</i>	контрольная группа	6	2,233 _a	,0919	0,009
	группа с лечением L. 11 зв.	7	2,300 _a	,1113	
	группа с лечением L. 2 п. рта	10	2,850 _{ab}	,2029	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	9	2,244 _a	,2495	
	группа с лечением L. mix	4	3,325 _b	,2689	
<i>Prevotella spp.</i>	контрольная группа	4	4,050 _a	,2255	0,001
	группа с лечением L. 11 зв.	5	2,540 _b	,1400	
	группа с лечением L. 2 п. рта	3	2,233 _b	,3180	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	0	.	.	
	группа с лечением L. mix	4	2,550 _b	,2901	
<i>Veillonella spp.</i>	контрольная группа	3	2,467 _a	,1764	0,118
	группа с лечением L. 11 зв.	15	2,027 _a	,1340	
	группа с лечением L. 2 п. рта	7	2,543 _a	,1307	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	6	2,367 _a	,1838	
	группа с лечением L. mix	7	2,157 _a	,1556	
<i>Fusobacterium spp.</i>	контрольная группа	0	. _b	.	0,785
	группа с лечением L. 11 зв.	2	2,550 _a	,2500	
	группа с лечением L. 2 п. рта	0	. _b	.	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	3	2,500 _a	,2517	
	группа с лечением L. mix	1	2,200 _a	.	
<i>Bacteroides spp.</i>	контрольная группа	2	2,200 _b	,5000	0,010
	группа с лечением L. 11 зв.	3	2,000 _b	,1732	
	группа с лечением L. 2 п. рта	6	2,200 _b	,1983	
	группа с лечением L. 24 д. ст.	7	2,943 _a	,0972	
	группа с лечением L. mix	2	2,150 _b	,1500	

Примечание — Различия статистически значимы ($P < 0,05$), если нет одинаковых буквенных индексов в двух сравниваемых ячейках одного столбца для одного микроорганизма, использован дисперсионный анализ с апостериорным критерием Тьюки, где М — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. Экспериментальные группы крыс: L.11 зв., L. 2 п. рта, L. 24 д. ст. и L. mix.

Различия в контрольной и экспериментальных группах были статистически значимы для микроорганизмов: *S. aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bacillus spp.*, сем. *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.* (Таблица 12).

На 7 сутки лечения *S. aureus* был выявлен только у 16,66 % животных опытной группы №3, обрабатываемых *Lactobacillus* 24 д. ст., в количестве 0,2 lg КОЕ/мл. В контрольной группе на 12 день эксперимента частота встречаемости и количество *S. aureus* составили 60 % и 2,4 lg КОЕ/мл (Рисунок 14, 15).

Встречаемость бактерий рода *Lactobacillus* на СОПР крыс во всех опытных группах в течение 7 дней лечения культурами лактобацилл была 100 %, превышая показатели интактных крыс. Количество лактобацилл к 7 суткам лечения незначительно снизилось с 2,9 до 2,7 lg КОЕ/мл и немного превышало этот показатель до опыта. Распространённость *Lactobacillus spp.* в контрольной группе на 8 день исследования составила 50 %, на 12 день — 57 %, то есть в 2 раза меньше по сравнению с опытными крысами, тогда как у интактных животных данный показатель составлял 74 %. Количество лактобацилл в контрольной группе на протяжении 7 суток колебалось от 1,6 lg КОЕ/мл до 1,8 lg КОЕ/мл и было немного меньше этого значения у интактных крыс (2,1 lg КОЕ/мл). Статистическая значимость различий частоты встречаемости микроорганизмов в разных группах представлена в таблице 13.

Частота встречаемости *Staphylococcus spp.* спустя первые сутки после обработки культурами *Lactobacillus* колебалась от 50 до 100 %, а с 4 суток лечения составила 100 % (как у интактных животных), в контрольной группе — 73 %. Количество стафилококков в течение 7 суток лечения возрастало от 1,1 до 3,6 lg КОЕ/мл, что соответствует показателям интактных крыс. Количество *Staphylococcus spp.* в контрольной группе к 12 дню составило 2,4 lg КОЕ/мл (Рисунок 15).

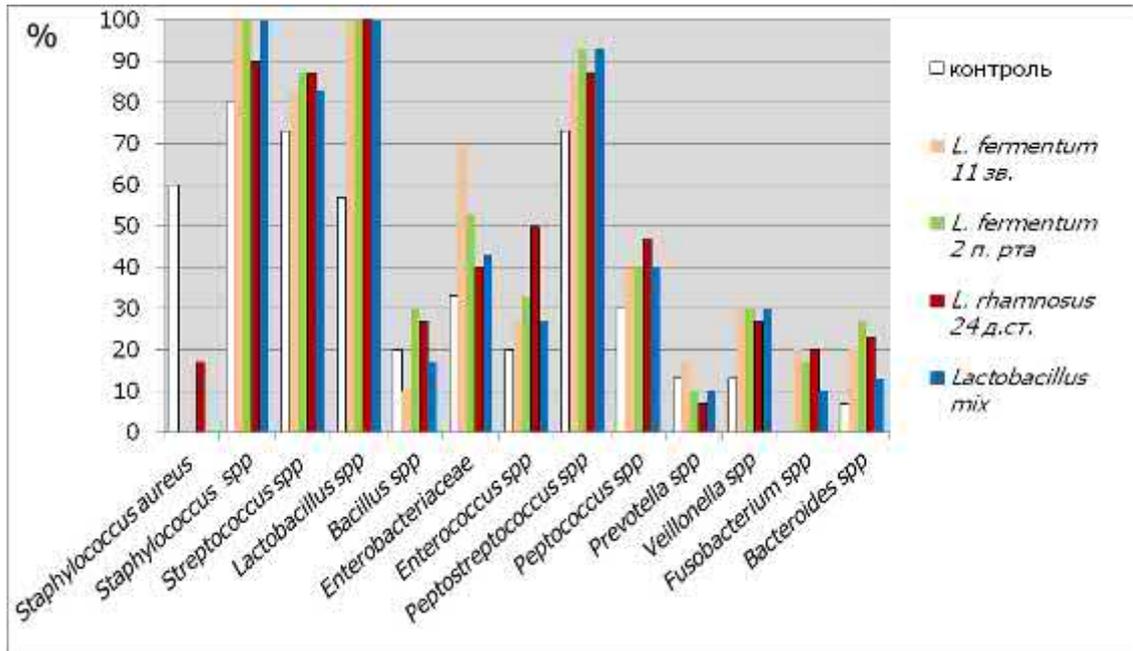


Рисунок 14 — Частота встречаемости микроорганизмов слизистой оболочки ротовой полости крыс контрольной и опытных групп на 7 сутки лечения культурами *Lactobacillus* 11 зв., *Lactobacillus* 2 п. рта, *Lactobacillus* 24 д. ст., комбинацией всех трёх культур лактобацилл

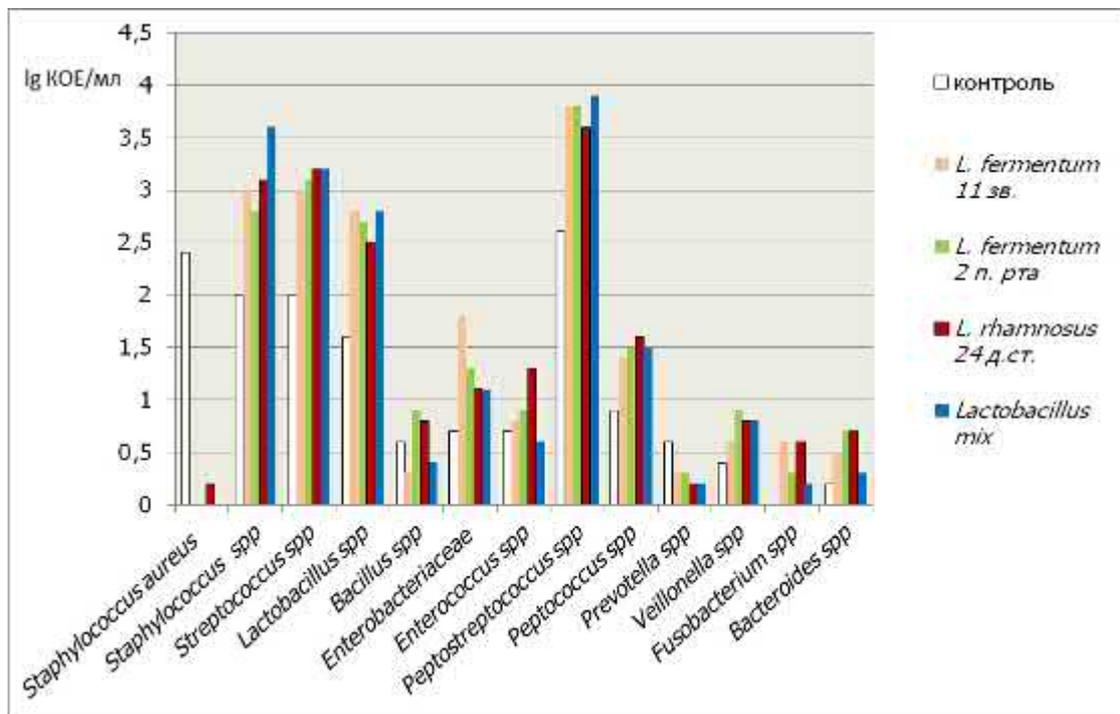


Рисунок 15 — Количество микроорганизмов слизистой оболочки ротовой полости крыс контрольной и опытных групп на 7 сутки лечения культурами *Lactobacillus* 11 зв., *Lactobacillus* 2 п. рта, *Lactobacillus* 24 д. ст., комбинацией всех трёх культур лактобацилл

Таблица 13 — Доля крыс с изолированными микроорганизмами (%) со слизистой оболочки ротовой полости крыс контрольной и опытных групп на 7 сутки лечения культурами *Lactobacillus* 11 зв., *Lactobacillus* 2 п. рта, *Lactobacillus* 24 д. ст., комбинацией всех трёх культур лактобацилл

Микроорганизм	Доля крыс с изолированными микроорганизмами (%)				
	контроль	L.11зв.	L. 2 п.рта	L. 24 д. ст.	L. mix
<i>S. aureus</i>	60 _a	0 _b	0 _b	17 _{a,b}	0 _b
<i>Staphylococcus spp.</i>	80 _a	100 _b	100 _b	90 _{a,b}	100 _b
<i>Streptococcus spp.</i>	73 _a	83 _a	87 _a	87 _a	83 _a
<i>Lactobacillus spp.</i>	57 _a	100 _b	100 _b	100 _b	100 _b
<i>Bacillus spp.</i>	20 _a	10 _a	30 _a	27 _a	17 _a
<i>Enterobacteriaceae</i>	33 _a	70 _b	53 _{a,b}	40 _{a,b}	43 _{a,b}
<i>Enterococcus spp.</i>	20 _a	27 _a	33 _a	50 _a	27 _a
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	73 _a	87 _a	93 _a	87 _a	93 _a
<i>Peptococcus spp.</i>	30 _a	40 _a	40 _a	47 _a	40 _a
<i>Prevotella spp.</i>	13 _a	17 _a	10 _a	7 _a	10 _a
<i>Veillonella spp.</i>	13 _a	30 _a	30 _a	27 _a	30 _a
<i>Fusobacterium spp.</i>	0 _a	20 _b	17 _b	20 _b	10 _b
<i>Bacteroides spp.</i>	7 _a	20 _a	27 _a	23 _a	13 _a

Примечание — Различия статистически значимы ($P < 0,05$), если одинаковых индексов в двух сравниваемых ячейках одной строки нет, использовано попарное сравнение категорий с расчётом отношения правдоподобия с поправкой на множественность сравнений Сидак

На 7 сутки лечения культурами *Lactobacillus* статистически значимыми были различия количественных показателей всех микроорганизмов в группе сравнения между контрольной (без лечения) и опытными группами (после применения разных культур лактобацилл) при $P < 0,05$ (использован дисперсионный анализ с апостериорным критерием Тьюки). Таким образом, на 7 сутки сохранялась эффективность лечения любыми изученными культурами лактобацилл в сравнении с контрольной группой.

Частота встречаемости и количество *Streptococcus spp.* в процессе лечения возрастали и к окончанию опыта достигли значений у интактных крыс. В контрольной группе как встречаемость *Streptococcus spp.*, так и их количество были ниже показателей, зафиксированных до начала эксперимента.

Частота и количество бактерий рода *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Enterococcus* и семейства *Enterobacteriaceae* также гораздо быстрее возвращались к исходным значениям под влиянием культур лактобацилл. Представители родов *Veillonella*, *Fusobacterium* и *Bacteroides* появились в незначительном количестве, не превышающем 0,9 lg КОЕ/мл (Рисунок 15).

В результате эксперимента было установлено, что у животных контрольной группы (Рисунок 16а) на 7 сутки после комплексного воздействия УК и культурой *S. aureus* и без лечения культурами *Lactobacillus spp.* воспалительный процесс слизистой оболочки ротовой полости имел те же признаки, что и у животных экспериментальных групп (Рисунок 8а, 8б). Следует отметить, что у крыс контрольной группы клинические признаки были выражены сильнее, воспалительный процесс оказался более длительным и к 12 дню эксперимента у 50 % животных было зафиксировано его наличие, на микропрепаратах отмечена инфильтрация нейтрофилами (Рисунок 16б). В течение эксперимента наблюдалось восстановление микробиоты слизистой полости рта крыс, причём гораздо быстрее этот процесс происходил в опытных группах под влиянием культур лактобацилл. На заключительном этапе эксперимента в опытных группах в 100 % случаев воспаление слизистых оболочек дёсен не было обнаружено ни визуально, ни на микропрепаратах.

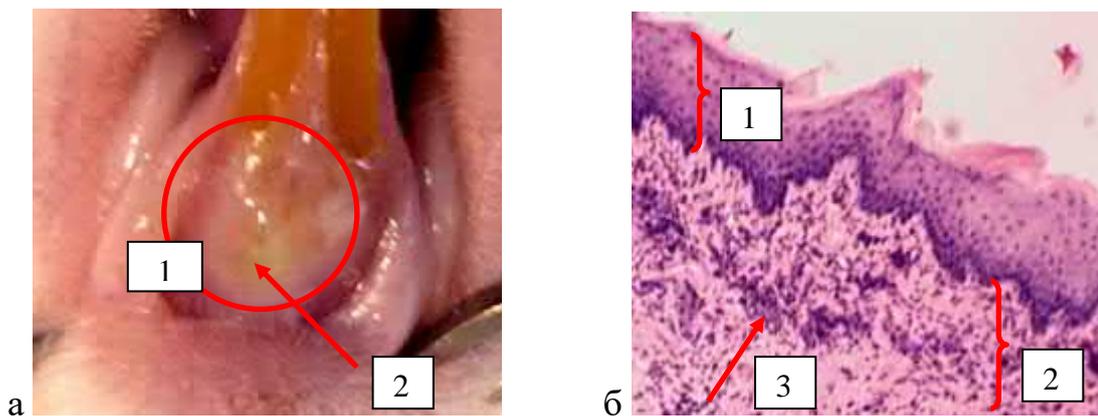


Рисунок 16 — Слизистая оболочка десны крысы с признаками воспаления на 7 сутки после комплексного воздействия УК и культурой *S. aureus*, контрольная группа

Примечание: 16а (макрофотография) — 1 — выраженная отёчность, 2 — гнойный очаг; 16б (микрофотография) — 1 — гипертрофированный многослойный плоский эпителий с признаками разрушения поверхностного слоя, 2 — собственная пластинка, 3 — массивная инфильтрация макрофагами, плазмоцитами, нейтрофилами, лимфоцитами. Окраска гематоксилин и эозин. Ок. 10, об. 40, световой микроскоп Olympus CX21

Таким образом, штамм *S. aureus*, изолированный со слизистой оболочки зева здорового ребёнка, вызвал развитие бактериального стоматита у крыс, что доказано микробиологическими и гистологическими методами. Моделирование травматического, а затем стафилококкового стоматита в эксперименте на лабораторных животных, позволило изучить в динамике изменения спектра и количества микробиоты, а также морфологические особенности слизистой оболочки десны крыс. Показана целесообразность коррекции стафилококкового стоматита у животных высокоактивными пробиотическими культурами *L. fermentum* и *L. rhamnosus*. К окончанию эксперимента, после лечения культурами *Lactobacillus*, золотистый стафилококк был выявлен только в одной опытной группе у 16,66 % крыс, в контрольной группе — у 60 % животных, тогда как у интактных крыс в 33 % случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для микробиоты верхних дыхательных путей характерно широкое разнообразие видового состава бактерий, а также их биологических свойств как в норме, так и при наличии различных патологических процессов. Колонизация слизистых оболочек верхнего отдела респираторного тракта микроорганизмами, нормальными для данного биотопа, свидетельствует о благополучном состоянии здоровья. В составе нормальной микробиоты ВДП почти полностью отсутствуют микроорганизмы из внешней среды, вследствие того, что многие из них задерживаются в носовой полости и через некоторое время погибают.

Микробиоценозы слизистых оболочек ВДП представляют собой сложную многокомпонентную микроэкологическую систему, включающую сапрофитов-комменсалов, условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, которые образуют вместе с другими бактериями, вирусами и грибами сложную экологическую систему — «микробиом». Микроорганизмы находятся в постоянном взаимодействии друг с другом, формируя микросимбиоз. Стафилококки можно отнести к индигенной микробиоте слизистой оболочки носа, так как они имеют самое большое представительство независимо от состояния здоровья: у здоровых — 55,8 %, у больных — 51,5 % [109].

Собственная микробиота слизистой носовой полости представлена коринебактериями (дифтероидами), нейссериями, коагулазо-отрицательными стафилококками и альфа-гемолитическими стрептококками. Золотистый стафилококк, кишечная палочка и бета-гемолитические стрептококки могут присутствовать как транзиторные виды. Микробиоценоз зева ещё разнообразнее, поскольку здесь смешивается микробиота двух биотопов: полости рта и ВДП. К резидентным представителям относятся нейссерии, дифтероиды, альфа-гемолитические и гамма-гемолитические стрептококки, энтерококки, микоплазмы, коагулазо-отрицательные стафилококки, бактероиды, трепонемы, актиномицеты и др. Воспалительный процесс, возникающий при болезнях респираторного тракта, обу-

словлен целым комплексом причин. Одна из них – это дисбиотические изменения микробиоты слизистых ВДП. Дисбиоз развивается вследствие присутствия УПМ в концентрации более 10^4 КОЕ на тампон. В мировой науке более 10 лет назад стали уделять большое внимание проблеме обсеменённости дыхательных путей при различных заболеваниях. Бактерии нормобиоты носоглотки препятствуют её заселению патогенными микроорганизмами, что играет важную роль в предотвращении инфицирования ВДП [59, 64, 120].

Согласно исследованиям А. С. Панькова (2013), микробиота полости носа здоровых людей включает *S. epidermidis* (13 %), *S. hominis* (4 %), *S. saprophyticus* (6 %), *S. gallinarum* (4 %). У больных гриппом на слизистой оболочке переднего отдела носа, прежде всего, обнаруживается *S. aureus* (31 %), другие микроорганизмы высевались реже [84]. По данным других авторов, у здоровых людей микробиота носовой полости на $\frac{2}{3}$ состоит из *Propionibacterium spp.* и *Corynebacterium spp.* Бактерии типа *Firmicutes* (куда относится род *Staphylococcus*) составляют $\frac{1}{4}$ часть микробиоты [166, 193].

Таким образом, *S. aureus*, не имея большого представительства в микробиоте преддверия носовой полости здоровых людей, способен влиять на распространённость других бактерий внутри отдельно взятого биотопа. Выявлено, что частота встречаемости *S. aureus* в носовых ходах тем выше, чем меньше распространение *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* или коринебактерий. В то же время золотистый стафилококк может «выживать» *S. epidermidis* и *S. pneumoniae* из состава микробиоты носовой полости, при этом на коринебактерии он такого воздействия не оказывает [136, 138, 193].

Т. А. Тихомировым (2018) было установлено, что на слизистой оболочке передних носовых ходов здоровых детей присутствовали представители родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* и *Spingomonas*. Коагулазо-негативные *Staphylococcus spp.* составили подавляющее большинство — 83,3 %, *S. aureus* — 46,6 %, *St. viridians* — 13,3 %, встречаемость *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas putida* и *Spingomonas paucimobilis* носила единичный характер (3,3 %) [113].

В ходе настоящего исследования впервые была изучена микробиота полости носа и зева здоровых школьников в возрасте 7–11 лет, проживающих в г. Твери и г. Торжке Тверской области. Было установлено, что встречаемость *Staphylococcus spp.* в полости носа у здоровых детей составила 58 % в г. Твери и 67 % в г. Торжке. Распространённость *Streptococcus spp.* в г. Твери оказалась равной 35 %, что ~ в 4 раза превышает аналогичный показатель в г. Торжке (8 %). Частота встречаемости анаэробных микроорганизмов (*Peptostreptococcus spp.* и *Peptococcus spp.*) полости носа у школьников г. Торжка составила соответственно 55 % и 76 %, а в г. Твери эти показатели были гораздо меньше — 37,5 % и 60 %. Отмечена низкая распространённость *Lactobacillus spp.*: в г. Твери — 18 %, а в г. Торжке — не обнаружены. Частота встречаемости стафилококка в зеве у здоровых школьников г. Твери составила 42 %, в г. Торжке — 33 %. Распространённость стрептококка у детей в обоих городах имела высокие значения: в г. Твери — 65 %, а в Торжке — 92 %. Встречаемость пептострептококков и пептококков в зеве у школьников г. Твери составила соответственно 62,5 % и 40 % и оказалась выше, чем в г. Торжке (45 % и 24 %). Была выявлена высокая частота встречаемости *Lactobacillus spp.* в зеве у детей: г. Тверь — 82 %, г. Торжок — 100 %. Распространённость других микроорганизмов в зеве и полости носа (*Bacillus spp.*, *Veillonella spp.*, *Enterobacteriaceae*, грибы рода *Candida*) не превышала 10 %.

Таксономический состав биоценоза ВДП здоровых людей характеризуется достаточно широким спектром и подвержен постоянным динамическим изменениям. Видовое разнообразие биотопа на момент обследования зависит от многих факторов: возраста, иммунологического статуса и социальной принадлежности лица, сложившихся межмикробных взаимодействий в микробиоме, условий проживания, сезона года для некоторых видов УПМ и др. [9, 37, 41, 65, 76, 80, 99, 108].

Безусловно, золотистый стафилококк, являясь достаточно изученным микроорганизмом, по-прежнему вызывает активный научный интерес со стороны учёных-микробиологов и врачей, поскольку имеет важное биомедицинское значение. Переход золотистого стафилококка со слизистых оболочек полости носа и глотки во внутреннюю среду макроорганизма, даже при так называемом «здоровом» носи-

тельстве, может повлечь за собой развитие широкого спектра гнойно-воспалительных заболеваний [41, 162, 198].

В связи с этим большое практическое значение приобретает оценка бактериологического обсеменения верхних дыхательных путей золотистым стафилококком. Анализ научной литературы выявил достаточно большое количество публикаций, свидетельствующих о высокой встречаемости *S. aureus* в ВДП среди здоровых детей школьного возраста 7-15 лет. Несмотря на существование некоторых различий в подходе к данной проблеме, прослеживается общая тенденция. В крупных городах и районах с неблагоприятной экологической обстановкой обсеменённость переднего отдела носа и зева школьников выше по сравнению с другими территориями. При этом на данный показатель оказывает влияние ещё ряд факторов, поэтому высокий процент носительства не всегда объясняется только экологическими причинами [73].

Как следует из исследований В. О. Крамарь (2008), распространённость золотистого стафилококка в полости носа среди школьников г. Волгограда в зависимости от района города составила от 48 % до 71,1 % (в целом 60,3 %) [55]. С. С. Бакшеева (2011) выявила, что в Красноярске также в зависимости от района города встречаемость *S. aureus* колебалась от 37,6 % до 63,25 % (в среднем 52,5 %) [8]. В г. Иркутске стафилококковому бактерионосительству подвержено 45,7 % школьников в возрасте от 7 до 12 лет [99]. Научные исследования, проводимые Л. К. Катосовой и соавт. (2002-2005), показали, что в Москве распространённость золотистого стафилококка в переднем отделе носа детей — 29,2 %, в зеве — 48 % [65]. Встречаемость золотистого стафилококка в полости носа составила 46,6 % [113], в Стерлитамаке — 22 % [52], в Оренбургской области в г. Новотроицке — 21,8 %, в селе Шарлык — 12,6 % [41], в Забайкальском крае — 23 % [133]. У школьников 7–13 лет, проживающих в районах г. Актобе (Казахстан) с различным уровнем загрязнения, частота встречаемости *S. aureus* на слизистой носовой полости колебалась от 31,6 % до 37,5 % [22].

Можно утверждать, что данные, полученные нами в результате проведённых исследований, согласуются с данными других авторов и дополняют картину ста-

филококкового бактерионосительства у здоровых школьников, проживающих в РФ. В ходе нашей работы обнаружено, что распространённость *S. aureus* в переднем отделе носа у клинически здоровых детей г. Торжка составила 80 %, а в г. Твери — 45 %. В полости зева, наоборот, встречаемость *S. aureus* существенно ниже в г. Торжке — 20 %, тогда как в г. Твери она составила 55 %.

Разработки новых эффективных способов лечения инфекционных заболеваний тесно связаны с изучением способности микроорганизмов к адгезии на клетках организма-хозяина [75]. Понимание процесса адгезии помогает раскрыть механизмы взаимодействия микроорганизмов с макроорганизмом, а также взаимоотношения клеток между собой. Заболевание вызывают бактерии, способные прикрепиться к поверхности какой-либо ткани организма-хозяина. Степень адгезии микроорганизмов неодинаковая в разных тканях и зависит от многих факторов [43].

В результате исследования 270 пациентов стационара от 18 до 80 лет, проходящих лечение в диспансере г. Ульяновска с диагнозом псориаз (43 %), экзема (39 %), атопический дерматит (18 %), из смывов с кожи были высеяны грамположительные кокки рода *Staphylococcus*. Из них значительная доля приходилась на *S. aureus*, который является наиболее частым и ярким представителем микробиоценоза кожи при данных заболеваниях. В среднем чистые изоляты *S. aureus* обладали средним значением адгезивности $2,36 \pm 0,17$. Следует отметить, что интенсивность адгезии золотистого стафилококка зависит от типа участка кожи: на поражённых участках — интенсивнее, а на интактных — слабее [117].

По данным Б. С. Эрдынеевой, адгезивная активность штаммов *S. aureus*, выделенных из носоглотки коренных жителей г. Иркутска, равнялась $3,2 \pm 0,21$ бакт./эритр., что соответствует средней степени [134]. В нашем исследовании средний показатель адгезии (СПА) *S. aureus*, выделенных из полости носа и зева детей г. Твери, варьировал от 4,6 до 12,6, (в среднем $6,81 \pm 0,59$). СПА *S. aureus*, выделенных из полости носа и зева детей г. Торжка, колебался от 3,64 до 15,16 (в среднем $8,1 \pm 0,95$). Соответственно золотистые стафилококки, выделенные от детей г. Твери и г. Торжка, имели в основном высокую степень адгезии.

К основным факторам патогенности стафилококков относятся ферменты — лецитиназа, гиалуронидаза, плазмокоагулаза, ДНК-аза, фибринолизин и токсины — экзотоксин, гистотоксины и мембранотоксины, которые ранее называли гемолизинами, полагая, что они лизируют только эритроциты [58]. Они разрушают клетки и ткани организма-хозяина, вызывая распространение патогенных микроорганизмов и их токсинов в инфицированных тканях [89].

Е. А. Куфтина и соавт. в результате трёхкратного обследования 102 клинически здоровых студентов 2-3 курсов разных факультетов УО «БГМУ» г. Минска из отделяемого слизистой оболочки зева и носоглотки идентифицировали 167 штаммов *S. aureus* и 49 штаммов *S. epidermidis*. Золотистый стафилококк был выявлен у 53,92-65,69 % обследованных лиц, эпидермальный — у 9,80-27,45 %. Изучение факторов патогенности дало следующие результаты: 77,65 % штаммов *S. aureus* обнаружили способность продуцировать лецитиназу; гемолизин — 56,47 % и плазмокоагулазу — 84,71 % взятых в испытание культур. Все исследуемые факторы (лецитиназа, мембранотоксин и плазмокоагулаза) были зафиксированы у 47,06 % штаммов золотистого стафилококка [58].

При бактериологическом обследовании здоровых студентов 2-го курса педиатрического и стоматологического факультетов Новосибирского ГМУ из ротоглотки было выделено 111 штаммов *S. aureus*. Из них 99 % изолятов обладали гемолитической активностью, 96 % — лецитиназной, 78 % изолятов вырабатывали плазмокоагулазу. У большинства обследованных (70 %) выделенные штаммы золотистого стафилококка обнаруживали наличие всех трёх факторов патогенности. Следовательно, почти все изолированные штаммы *S. aureus* потенциально могут стать причиной ГВЗ ротоглотки у студентов [121].

Предметом научных исследований С. С. Бакшеевой и И. В. Сергеевой явились факторы патогенности, которыми обладают 266 культур *S. aureus*, изолированных со слизистой переднего отдела носа школьников 7-11 лет, живущих в районах г. Красноярска с различной экологической обстановкой. Лецитиназной, плазмокоагулазной и гемолитической активностями обладали все штаммы *S. aureus* независимо от района выделения. В экологически благополучном районе гиалуронидазу и ли-

зоцим вырабатывали 21,0 % и 63,2 % штаммов стафилококка соответственно. Культуры *S. aureus*, выделенные от школьников, проживающих в неблагополучном районе, обладали гораздо большей гиалуронидазной и лизоцимной активностью (75 % и 95,2 % культур) [12].

Проведённое нами исследование позволяет утверждать, что все штаммы *S. aureus*, выделенные из ВДП школьников г. Твери и г. Торжка, в той или иной степени обладали лецитиназной, коагулазной, гемолитической и казеинолентической активностью. Лецитиназной активностью характеризовались все 100 % выделенных штаммов *S. aureus* от детей и г. Твери, и г. Торжка. Коагулазной активностью обладали 100 % штаммов *S. aureus* — г. Тверь и 93 % — г. Торжок. Следует отметить, что гемолитическая активность не выявлена у штаммов *S. aureus*, выделенных от школьников г. Твери, но обнаружена в 93 % случаев в г. Торжке. Казеинолентическая активность была зафиксирована у 19 % штаммов *S. aureus* — г. Тверь и у 93 % — г. Торжка. Все штаммы золотистого стафилококка, выделенные от детей обоих городов, обладали лецитиназной и коагулазной активностью, а казеинолентическая активность преобладала у *S. aureus* из г. Торжка.

Чувствительность к антибиотикам штаммов золотистого стафилококка, выделенных от здоровых людей разного возраста, имеет тенденцию к неуклонному ежегодному уменьшению. З. П. Худоногова с соавт. (2011) исследовали чувствительность к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных со слизистой зева клинически здоровых студентов 19 лет Новосибирского ГМУ. Исследуемые штаммы *S. aureus* были устойчивы к следующим антимикробным препаратам: бензилпенициллину — 88 % изолятов, ванкомицину — 67 %, гентамицину — 24 %, линкомицину и клиндамицину — по 10 %. Почти все изолированные культуры обнаружили чувствительность к оксациллину и рифампицину [121].

Предметом научных исследований Ю. С. Степаненко и Ю. А. Костиной (2015) явилась чувствительность штаммов золотистого стафилококка, изолированных из зева студентов Мордовского университета без клинических признаков респираторной патологии в возрасте 18 лет, к антибактериальным препаратам. Было обнаружено, что выделенные штаммы *S. aureus* в 100 % случаев проявляли чувстви-

тельность к: пенициллину, ванкомицину, эритромицину, оксациллину, линезолиду, левофлоксацину, гентамицину, клиндамицину, рифампицину, ципрофлоксацину. В 6 % и 50 % были резистентны к левомецетину и ко-тримаксозолу соответственно [111].

В ходе нашего исследования была изучена чувствительность 16 штаммов *S. aureus*, выделенных от школьников г. Твери, и 15 штаммов *S. aureus* от детей г. Торжка без клинических признаков патологии верхних дыхательных путей к 11 антибиотикам. Было установлено, что все культуры *S. aureus*, выделенные от детей г. Твери и г. Торжка, проявили чувствительность к хлорамфениколу. Кроме того, все штаммы золотистого стафилококка, изолированные от детей г. Твери и г. Торжка, показали разную чувствительность в отношении следующих антибиотиков: ципрофлоксацина (100 % и 87 % соответственно), тетрациклина (100 % и 93 %), оксациллина (94 % и 87 %), ванкомицина (81 % и 73 %), эритромицина (75 % и 87 %), клиндамицина (63 % и 67 %), мупирацина (44 % и 53 %) и фузидиевой кислоты (25 % и 20 %). Все штаммы стафилококка (г. Тверь) были резистентны к гентамицину, тогда как только 13% штаммов (г. Торжок) проявили чувствительность. К рифампицину все культуры золотистого стафилококка и от детей г. Твери, и г. Торжка резистентны.

Газовые сигнальные молекулы, выделяемые микробиотой человека, оказывают влияние на функционирование нервной и иммунной систем человека, участвуют в регуляции физиологических и биохимических процессов. Образуются данные вещества как эндогенно, так и поступают извне. К сигнальным молекулам газообразных веществ относятся окись азота, аммиак, монооксид углерода, сероводород, метан. Их также называют газомодуляторами или газотрансмиттерами. Микробиом верхних дыхательных путей заселён разнообразными микроорганизмами, как представителями нормальной нормобиоты, так и условно-патогенной, которые выделяют или потребляют широкий спектр газотрансмиттеров.

В настоящем исследовании впервые был определён спектр и выявлено количество газовых сигнальных молекул, выделяемых стафилококками, в частности золотистыми стафилококками. Показано, что видимых различий в газовых молекулах,

продуцируемых стафилококками от детей разных городов и использующихся в их метаболизме, выявлено не было. Отличия были обнаружены в количестве следующих газомодуляторов: NO (от 15,9 ppm, г. Торжок до 20 ppm, г. Тверь) и H₂S (от 41,9 ppm, г. Торжок до 108 ppm, г. Тверь), причём их значительная доля была выявлена у золотистых стафилококков, выделяемых от здоровых детей г. Твери.

В полости рта обнаружено около 400 видов вирусов, бактерий, грибов, простейших, образующих многочисленные популяции, обеспечивающие нормобиоз путём поддержания биохимического, метаболического и иммунологического равновесия. В качестве обязательного компонента микробиоценоза стафилококки полости рта участвуют в обеспечении колонизационной устойчивости макроорганизма, однако при определённых условиях (хирургические вмешательства, гормональные сдвиги, длительное использование антибиотиков, тяжёлые травмы и т.д.) сами становятся инициаторами инфекционно-воспалительных процессов любой локализации [28, 88]. *S. aureus* являются одной из причин первоначальных дисбиотических изменений микробиоты полости рта, следствием которых может стать развитие бактериального стоматита. В то же время воспалительный процесс, возникающий на фоне дисбиоза из-за значительного увеличения концентрации микробных токсинов [1], усугубляет дисбиотические изменения и способствует физиологическим, а затем и морфологическим изменениям мягких и твёрдых тканей ротовой полости [80]. Инфекционные стоматиты бактериальной, вирусной или грибковой природы по частоте встречаемости находятся на первом месте в связи с их постоянно растущим распространением, полиэтиологичностью и многоплановостью патогенеза, возможностью хронизации патологического процесса, контагиозностью и нарушениями защитных механизмов организма [1, 82].

Стоматиты бактериальной этиологии всегда протекают тяжело, сопровождаются дисбактериозом [1], а также транслокацией её представителей в другие биотопы [41], метаболическими и иммунными нарушениями [127]. Как утверждает Ю. Ю. Первов (2012), при стоматитах у детей в ротовой полости уменьшается численность *S. salivarius* и увеличивается количество гемолитических стрептококков, стафилококков, кандид [1]. Согласно исследованию В. В. Ионова (2008), при хрони-

ческом рецидивирующем автозном стоматите различные степени дисбактериоза отмечались в 96,3 %, на СОПР преобладали факультативные аэробы грамположительные кокки — стрептококки и стафилококки, лактобактерии высевались достоверно реже, чем в группе сравнения. Данные работы подтверждают, что микроорганизмы полости рта играют важную роль в патогенезе заболеваний СОПР, в частности различных стоматитов [1, 28, 35, 48].

Установлено, что, несмотря на разные причины развития стоматита, изменения на микроскопическом уровне в слизистой оболочке полости рта схожи. Однако проблема изучения морфологических характеристик экспериментального стоматита различной этиологии в динамике не утратила своей актуальности [45, 54, 70, 110].

А. А. Спасов и соавт. воспроизвели модель травматического стоматита на кроликах, путём термического ожога слизистой оболочки ротовой полости в области верхних резцов. Через сутки нарастали признаки воспалительной реакции — отёк, гиперемия, по краю ран инфильтрация тканей в виде валиков и их нагноение. На 5–6 сутки признаки воспаления проявлялись слабее, раневая поверхность начала уменьшаться. К 15 суткам обнаруживались гиперемия и частичное заживление ран [45].

В исследовании А. Ю. Нассонова представлена гистологическая картина травматического стоматита в эксперименте на белых крысах. Травма наносилась скальпелем путём разреза десневой поверхности. На 3 сутки после повреждения на гистопрепаратах биоптатов десны в травмированной области зафиксированы изменения многослойного плоского эпителия слизистой вплоть до образования некротических участков. В зоне поражения под эпителием десны обнаружены иммунокомпетентные клетки и микрососуды, содержащие кровь в состоянии стаза. На 5 сутки эксперимента воспалительный процесс стал менее выражен, на 10 сутки выявлены процессы регенерации с сохранением воспалительного инфильтрата, к 14 дню эксперимента эпителизация завершилась, сформировался грубый соединительнотканый рубец [70].

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, согласуются с данными других авторов. А. А. Спасов и А. Ю. Насонов описали схожие клинические и гистологические изменения при воспалительных процессах СОПР в соответствующие сроки, однако в доступной литературе описаны только травматические модели стоматита. В ходе нашего исследования в эксперименте на белых крысах нами впервые были получены данные о микробиологической и гистологической картине бактериального стоматита. На первом этапе эксперимента была воспроизведена модель травматического стоматита на белых беспородных крысах путём обработки ротовой полости всех животных 9 % уксусной кислотой [133]. После трёхдневной обработки кислотой у всех крыс выявлены выраженная гиперемия и отёк слизистой оболочки десны. На микропрепаратах обнаружено нарушение целостности поверхностных слоёв многослойного эпителия, большое количество нейтрофилов, гистиоцитов, лимфоцитов в собственной пластинке слизистой, стаз крови в сосудах микроциркулярного русла, а также очаговые поражения в виде петехий и язвочек. После обработки ротовой полости животных культурой *S. aureus*, выделенной от клинически здорового школьника г. Твери (5 сутки эксперимента), у всех крыс появились гнойные очаги в виде валиков в области резцовой части десны нижней челюсти. На гистопрепаратах выявлено «разрыхление» поверхностного слоя многослойного эпителия, инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами собственной пластинки слизистой, кровоизлияния. К окончанию эксперимента (12 день)

у половины крыс фиксировались признаки воспаления без окончательной эпителизации.

Лечение гнойно-воспалительных поражений СОПР, в том числе стоматита, спровоцированного *S. aureus*, является одной из наиболее сложных и важных задач стоматологии в настоящее время [1, 88, 105]. Благодаря работам многих учёных разработаны методы терапии и созданы разнообразные лекарственные средства, в определённой степени успешно применяемые для лечения данного заболевания. Однако важно сказать, что в настоящее время научные поиски более эффективных средств продолжаются.

S. aureus — один из главных возбудителей гнойно-воспалительных процессов, сопровождающих стоматиты бактериальной природы. Высокая частота стафилококковых инфекций обусловлена отсутствием эффективных средств профилактики и лечения [177, 184]. Противостафилококковые вакцины пока отсутствуют [165]. К антибактериальным препаратам микробы со временем становятся нечувствительны, что затрудняет лечение стоматитов, отягощённых стафилококковой инфекцией [180]. Выявлены штаммы *S. aureus*, обладающие резистентностью к метициллину, ванкомицину и другим антибактериальным препаратам [148]. Антимикробные средства, предложенные для лечения и профилактики стоматитов, не всегда дают желаемый результат, в связи с тем, что их чрезмерное применение негативно влияет на физиологическую микробиоту, защищающую макроорганизм от проникновения патогенных бактерий [28, 60, 62, 69, 123]. Данная проблема осложняется полиэтиологией первичного стоматита, а также возможностью сочетания нескольких факторов, в частности присоединения других патогенов, что существенно сужает спектр эффективно действующих лекарств и ведёт к хронизации заболевания [28, 105, 113]. Однако, несмотря на всё вышесказанное, разумное использование антибиотиков обязательно должно иметь место в комплексном лечении таких заболеваний, поскольку микробный фактор играет решающую роль в этиологии стоматитов [1, 46, 115, 146].

В настоящее время большое внимание в лечении стоматитов уделяется местному воздействию лекарственных препаратов на слизистую оболочку ротовой полости. Развитию многих стоматологических заболеваний способствуют изменения нормобиоты полости рта, в связи с этим исследователи всё чаще обращают своё внимание на возможность применения эубиотиков в стоматологии [53, 61]. Рост заболеваемости гнойно-воспалительными поражениями СОПР всё больше заставляет обратить внимание врачей на пробиотики. Они проявляют высокую антагонистическую активность к патогенным микроорганизмам, оказывают положительное влияние на восстановление собственной нормобиоты и безопасны для организма в целом. Однако для создания таких лекарственных средств сначала очень важно найти и выделить микроорганизмы с необходимым набором качеств (антагонисти-

ческая активность, иммуномодулирующий эффект, устойчивость к антибиотикам, способность к адгезии, природный синергизм) из соответствующих биотопов.

Одним из наиболее перспективных препаратов являются лактобациллы, представители резидентной микробиоты организма человека, входящие в состав микробиоценозов открытых полостей человеческого организма [53, 103]. Они обладают высокой антагонистической активностью по отношению к УПМ и патогенным бактериям, участвуют в неспецифических защитных механизмах макроорганизма [27, 132]. В настоящее время является актуальной разработка и последующее использование в практической медицине эубиотиков, содержащих региональные биоварианты лактобацилл [47]. Штаммы лактобацилл, используемые как пробиотики в целях корректировки дисбаланса резидентной нормобиоты, не должны иметь характеристик, оказывающих негативное влияние на организм человека [27], поэтому принципы отбора штаммов в кандидаты для пробиотических препаратов постоянно совершенствуются [2, 3, 33, 53].

Спасовым А. А. с соавт. было проведено лечение травматического стоматита у кроликов препаратом «Поликатан» (лекарственный препарат на основе бишофита, который в сухом виде на 95–96 % состоит из хлорида магния, разработан в Волгоградском медицинском университете) в виде аппликации 10 % гелем. У кроликов, которых лечили гелем «Поликатан», признаки воспалительного процесса были выражены слабее. На 5–6 сутки лечения гелем «Поликатан» наблюдалось отсутствие отёчности, гиперемии, кровоточивости, площадь раны сократилась на 29 %. На 13 сутки площадь раны сократилась на 95 %. Эпителизация ран с образованием мягкого рубца при использовании геля полностью заканчивалась к 14 суткам, раствора — к 16 суткам, тогда как в контрольной группе (без лечения) на 15–17 сутки эпителизация не была завершена [45].

А. Ю. Насонов в своей работе для лечения травматического стоматита у крыс применял следующий комплекс препаратов — капли Береш ПлюсR внутрь (минеральная добавка), ополаскиватель BioXtra Mouthrinse (содержит антибактериальные ферменты слюны лактоферрин, лизоцим, лактопероксидазу) и СолкосерилR дентальная адгезивная паста (депротеинизированный диализат из крови

телят). Гистологическое исследование биоптатов слизистой десны крыс на 3 сутки показало выраженную позитивную динамику заживления: была отмечена незначительная периваскулярная инфильтрация нейтрофилами, лимфоцитами, гистиоцитами. На 5 сутки процессы регенерации носили интенсивный характер, воспалительные реакции были слабо выражены. На 7 сутки гистологические исследования завершились полной эпителизацией раневой поверхности зрелым многослойным плоским эпителием. На 7 сутки эксперимента в контрольной группе на фоне сохраняющейся воспалительной инфильтрации лейкоцитами и макрофагами отмечалось появление участков грануляционной ткани [70].

Культуры лактобацилл с высокой антагонистической активностью оказывают влияние на *S. aureus* как одну из причин, провоцирующих бактериальный стоматит. Моделирование стафилококкового стоматита в эксперименте на крысах позволило оценить целесообразность и эффективность коррекции этого заболевания высокоактивными штаммами лактобацилл.

В проведённом нами исследовании крысы были разделены на 5 групп (начиная с пятых суток эксперимента): 1 — без лечения (контрольная), 2 — лечение *Lactobacillus* 11 зв. (опытная №1), 3 — лечение *Lactobacillus* 2 п. рта (опытная №2), 4 — лечение *Lactobacillus* 24 д. ст. (опытная №3), 5 — лечение комбинацией трёх культур лактобацилл (опытная №4). В опытных группах на 6 сутки (спустя сутки после первой обработки культурами *Lactobacillus*) и до завершения эксперимента фиксировалось уменьшение отёка, числа гнойных очагов до полного их исчезновения и объёма гнойных валиков в области резцовой части десны нижней челюсти, а также снижение концентрации лейкоцитов и макрофагов в собственной пластинке десны до отдельно встречающихся клеток. К 12 суткам произошло восстановление эпителиального слоя. У крыс контрольной группы воспалительный процесс слизистой оболочки рта продолжался более 12 дней и клинические проявления были значительно ярче. Спустя сутки после первой обработки полости рта крыс высокоактивными штаммами лактобацилл встречаемость *S. aureus* снизилась до 67 %. На 4 сутки лечения *S. aureus* был обнаружен у крыс опытных групп №3 и №4 — по 50 % особей; у крыс опытных групп №1 и №2 *S. aureus* был

элиминирован. На 7 сутки лечения *S. aureus* выявлен только в опытной группе №3у 16,66 % животных. В контрольной группе на 12 день *S. aureus* был зафиксирован у 60 % животных, тогда как у интактных животных — у 33 %. Распространённость и количество нормофлоры и условно-патогенных бактерий у крыс с бактериальным стоматитом быстрее возвращались к исходным значениям под влиянием культур лактобацилл и к окончанию эксперимента достигли значений интактных крыс. В контрольной группе все показатели микробиоты были ниже таковых до эксперимента.

Таким образом, штаммы *S. aureus*, изолированные со слизистой ВДП практически здоровых школьников 7–11 лет, проживающих в г. Твери и Тверской области, имеют широкий спектр факторов патогенности и вследствие этого способны потенциально вызывать развитие бактериального стоматита. Культуры лактобацилл, отличающиеся высокой антагонистической активностью по отношению к *S. aureus*, могут быть применены в качестве пробиотических штаммов с целью коррекции лечения стафилококкового стоматита, что и было показано в эксперименте на белых крысах (подтверждено микробиологическими и гистологическими методами).

ВЫВОДЫ

1. Микробиота зева и носа здоровых детей 7–11 лет, проживающих в г. Твери и г. Торжке, представлена в основном (50 % и выше) стафилококками, в том числе, *S. aureus*, стрептококками, пептострептококками и пептококками. Количество представителей рода *Streptococcus*, *Peptostreptococcus* и *Peptococcus* было наиболее высоким (от 3,2 до 4,5 lg КОЕ/мл).

2. Выявлен большой процент бактерионосительства золотистого стафилококка в зеве и носе здоровых детей 7–11 лет, проживающих в г. Твери и г. Торжке. Частота встречаемости и количество *S. aureus* в носу здоровых детей составила 80 % и 3,3 lg КОЕ/мл (г. Торжок), а также 45 % и 3,0 lg КОЕ/мл (г. Тверь). Со слизистой зева, напротив, *S. aureus* высевался в 3 раза реже и в меньшем количестве в г. Торжке (20 % и 0,8 lg КОЕ/мл) по сравнению с г. Тверью (55 % и 2,0 lg КОЕ/мл).

3. Штаммы *S. aureus* из г. Торжка обладали лецитиназной, коагулазной, гемолитической и казеинолитической активностями, 100 % устойчивостью к рифампицину, штаммы из г. Твери — лецитиназной и коагулазной активностью, 100 % резистентностью к гентамицину и рифампицину. Адгезивная активность всех штаммов *S. aureus* высокая (6,81±0,59, г. Тверь и 8,1±0,95, г. Торжок). Больше газомодуляторов продуцировали штаммы *S. aureus* из г. Твери (NO — 20 ppm и H₂S — 108 ppm), по сравнению со штаммами из г. Торжка (NO — 15,9 ppm и H₂S — 41,9 ppm).

4. Штамм *S. aureus*, выделенный со слизистой оболочки зева здорового ребёнка, спровоцировал развитие экспериментального стафилококкового стоматита на фоне травматического у лабораторных животных, что дало возможность изучить динамические изменения микробиоценоза и морфологии слизистой оболочки десны крыс.

5. Доказана целесообразность коррекции стафилококкового стоматита у крыс пробиотическими культурами *Lactobacillus* (*L. fermentum*, *L. rhamnosus*). К окончанию эксперимента только в одной из опытных групп после лечения культурами *Lactobacillus* у 16,66 % крыс был обнаружен *S. aureus* (0,2 lg КОЕ/мл), в контрольной группе *S. aureus* выявлен у 60 % животных (2,4 lg КОЕ/мл). У интактных крыс — 33 % (0,7 lg КОЕ/мл).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные по спектру, частоте встречаемости и количеству микробиоты верхних дыхательных путей, в частности *S. aureus*, когорты здоровых детей Тверской области, могут использоваться практическими врачами при определении этиологии заболеваний ротовой полости и носоглотки, а также при выборе антимикробной терапии.

2. Сведения, полученные в ходе нашего исследования, о высоком проценте бактерионосительства *S. aureus*, обладающего агрессивными свойствами, могут быть основой при разработке профилактических мероприятий заболеваний верхних дыхательных путей у детей школьного возраста.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Необходимо продолжить изучение распространённости и биологических свойств *S. aureus*, персистирующих у здоровых школьников 7-11 лет, которые живут в различных регионах Российской Федерации. Подобные исследования дадут необходимую информацию об общем уровне здоровья детей РФ и их иммунном статусе, что может иметь прогностическое значение.

2. Дальнейшие исследования применения штаммов лактобацилл с высоким пробиотическим потенциалом и антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов позволят расширить список кандидатов на включение в состав пробиотиков, а следовательно, найти новые подходы к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКрА — антикарнозиновая активность
- АЛА — антилизоцимная активность
- ВБИ — внутрибольничные инфекции
- ВДП — верхние дыхательные пути
- ГВЗ — гнойно-воспалительные заболевания
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИСМП — инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- КОЕ — колониобразующая единица
- ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение
- МИК — минимальная ингибирующая концентрация
- СОПР — слизистая оболочка полости рта
- СПА — средний показатель адгезии
- УК — уксусная кислота
- УПМ — условно-патогенные микроорганизмы
- Ари WEB для ПК — программное обеспечение по биохимической идентификации микроорганизмов для персонального компьютера
- ClfB — Clumping factor B — фактор агрегации B
- IsdA — iron-regulated surface determinant protein A — железо-регулируемый поверхностный детерминантный белок A
- MRS — среда, предложенная Де Маном, Рогоза и Шарпом для выделения лактобацилл
- MRSA — methicillin-resistant *S. aureus* — метициллинрезистентные *S. aureus*
- MSCRAMM — Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules — микробные поверхностные компоненты, распознающие адгезивные молекулы матрикса

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопова, Л. В. Клинико-биохимическая оценка эффективности местной терапии хронического рецидивирующего автозного стоматита : специальность 14.01.14 «Стоматология», 03.01.04 «Биохимия» : дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Акопова Люцина Вячеславовна ; ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет. — Краснодар, 2015. — 173 с. : ил. — Библиогр.: с. 144–172. — Текст : непосредственный.
2. Алешкин, А. В. Поликомпонентные пробиотические препараты — конструирование, производство и стратегия их продвижения на российском фармацевтическом рынке : специальность 03.01.06 «Биотехнология», 03.02.03 «Микробиология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра биол. наук / Алешкин Андрей Владимирович ; Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. — Москва, 2011. — 47 с. : ил. — Библиогр.: с. 39–43. — Место защиты : Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. — Текст : непосредственный.
3. Амерханова, А. М. Научно-производственная разработка новых препаратов синбиотиков и клинико-лабораторная оценка их эффективности : специальность 03.00.07 «Микробиология», 03.00.23 «Биотехнология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра биол. наук / Амерханова Аделаида Михайловна ; Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. — Москва, 2009. — 48 с. : ил. — Библиогр.: с. 40–41. — Место защиты : Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. — Текст : непосредственный.
4. Анализ чувствительности золотистого стафилококка к антибиотикам / Б. Т. Токаева, Х. Х. Кималаякова, Д. Х. Угушева, Т. С. Шихова. — Текст : непосредственный // Наука и здравоохранение. — 2014. — №2. — С. 92–94. — Библиогр.: с. 94 (6 назв.).

5. Антибиотикочувствительность золотистого стафилококка у детей гродненского региона, страдающих хроническим тонзиллитом / П. Г. Бедин, С. А. Ляликов, Т. В. Некрашевич [и др.]. — Текст : непосредственный // Проблемы здоровья и экологии. — 2014. — № 3 (41). — С. 87–91. — Библиогр.: с. 91(11назв.).
6. Баймуратова, М. А. Микробиоценоз респираторного тракта при хронических заболеваниях дыхательной системы / М. А. Баймуратова, Р. А. Тьесова — Бердалина. — Текст : непосредственный // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. — 2016. — № 4. — С. 43–48. — Библиогр.: с. 48 — 49 (11назв.).
7. Бакшеева, С. С. Диагностика донозологических нарушений у детей в условиях техногенного прессинга / С. С. Бакшеева. — Текст : непосредственный // Вестник КрасГАУ. — 2009. — № 6. — С. 63–66. — Библиогр.: с. 66 (12 назв.).
8. Бакшеева, С. С. Закономерности формирования эндоэкологического статуса детей в условиях крупного промышленного города : специальность 03.02.08 «Экология (биология)» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра биол. наук / Бакшеева Светлана Сергеевна ; ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. — Красноярск, 2011. — 33 с. : ил. — Библиогр.: с. 29–32. — Место защиты : ФГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. — Текст : непосредственный.
9. Бакшеева, С. С. Изменение персистентных свойств *S. aureus* и состояние резистентности слизистых оболочек верхних дыхательных путей бактерионосителей, подверженных разной антропогенной нагрузке / С. С. Бакшеева. — Текст : непосредственный // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия : Естественные науки. — 2011. — № 3. — С. 86–88. — Библиогр.: с. 88 (12 назв.).
10. Бакшеева, С. С. Стафилококковое бактерионосительство, как критерий экологического неблагополучия среды обитания человека / С. С. Бакшеева, И. В. Сергеева. — Текст : электронный // Современные проблемы науки и образова-

- ния. — 2015. — № 6. — URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22842> (дата обращения: 21.04.2020).
11. Бакшеева, С. С. Факторы патогенности *S. aureus*, выделенных от бактерионосителей г. Красноярска / С. С. Бакшеева, И. В. Вальшева. — Текст : непосредственный // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. — 2011. — № 3(31). — С. 311–312. — Библиогр.: с. 312–313 (11 назв.).
 12. Бакшеева, С. С. Факторы патогенности *S. aureus*, выделенных от бактерионосителей, проживающих в условиях техногенного прессинга / С. С. Бакшеева, И. В. Сергеева. — Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 4. — URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6906> (дата обращения: 21.04.2020).
 13. Белобородов, В. Б. Стафилококковые инфекции / В. Б. Белобородов, С. Д. Митрохин. — Текст : непосредственный // Инфекции и антимикробная терапия. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 12–18. — Библиогр.: с. 18–19 (37 назв.).
 14. Биль, Б. Н. Интраназальное носительство стафилококка: лечить или не лечить? / Б. Н. Биль. — Текст : непосредственный // Медична газета. Здоров'я України — ххі сторіччя. Оториноларингологія. — 2012. — № 35272. — С. 40-41.
 15. Блинкова, Л. П. Бактериоцины : критерии, классификация, методы выявления / Л. П. Блинкова. — Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2003. — № 3. — С. 109–113. — Библиогр.: с. 113 (14 назв.).
 16. Бойко, О. В. Биохимические критерии бактерионосительства : специальность 14.00.46 «Клиническая лабораторная диагностика», 03.00.04 «Биохимия» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Бойко Оксана Витальевна ; ГОУ ВПО Астраханский государственный университет. — Астрахань, 2006. — 58 с.: ил. — Библиогр.: с. 52–58. — Место защиты : ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет. — Текст : непосредственный.
 17. Буслаева, Г. Н. Антибиотик нового класса линезолид в лечении инфекций, обусловленных резистентными стафилококками у детей / Г. Н. Буслаева. —

- Текст : непосредственный // Фарматека. — 2005. — № 9. — С. 44-49. — Библиогр.: с. 48–49 (53 назв.).
18. Вальшев, А. В. Роль антилактоферриновой активности бактерий в их персистенции / А. В. Вальшев, И. В. Вальшева. — Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2006. — №4. — С. 23–25. — Библиогр.: с. 25 (8 назв.).
 19. Вариабельность биологических свойств стафилококков при воздействии химических поллютантов окружающей среды / С. А. Осиян, Л. А. Бархатова, Л. В. Зеленина [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2005. — № 11. — С. 179–183. — Библиогр.: с. 183 (5 назв.).
 20. Вахидова, М. А. Этиологическая структура и антибиотикограмма метициллин-резистентных золотистых стафилококков (MRSA) и их клиническая значимость при сепсисе у детей / М. А. Вахидова, С. Саторов. — Текст : непосредственный // Здравоохранение Таджикистана. — 2016. — №1. — С. 12–17. — Библиогр.: с. 17 (14 назв.).
 21. Веремчук, Л. В. Системная оценка среды обитания человека и распространения эколого-зависимых заболеваний (на примере бронхо-лёгочной патологии) : специальность 03.00.16 «Экология», 14.00.07 «Гигиена» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра биол. наук / Веремчук Людмила Васильевна ; Владивостокский филиал ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения. — Владивосток, 2006. — 40 с. : ил. — Библиогр.: с. 32–37. — Место защиты : Дальневосточный государственный университет МОН РФ. — Текст : непосредственный.
 22. Видовой состав и биологические свойства стафилококков, изолированных от детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах города Актобе (республика Казахстан) / С. И. Альмурзаева, С. Б. Фадеев, Е. А. Щуплова, Ю. В. Соболева // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2014. — №13 (174). — С. 6–9. — Библиогр.: с. 9 (10 назв.).

23. Волкова, О. В. Основы гистологии с гистологической техникой / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий. — Москва : Медицина, 1982. — 304 с. : ил. — Текст : непосредственный.
24. Воробьев, А. А. [Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / А. А. Воробьев.](#) — Москва : Медицинское информационное агентство, 2015. — 704 с. — ISBN 978-5-8948-18955. — URL:<https://www.medlib.ru/library/library/books/2744> (дата обращения: 21.04.2020). — Текст : электронный.
25. Генетический профиль *Staphylococcus aureus*, выделенных от бактерионосителей и больных с инфекционно-воспалительной патологией / В. А. Гриценко, А. Р. Мавзютов, Т. М. Пашкова [и др.]. — Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2018. — № 4. — С. 56–62. — Библиогр.: с. 61-62 (19 назв.).
26. Гены *SDR*: распространённость среди изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных из различных биотопов тела человека / В. А. Гриценко, О. Л. Карташова, Т. М. Пашкова [и др.]. — Текст : электронный // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. — 2017. — № 1. — URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2017-1/Articles/VAG-2017-1.pdf> (дата обращения: 02.07.2020).
27. Глушанова, Н. А. Биологические свойства лактобацилл / Н. А. Глушанова. — Текст : непосредственный // Бюллетень сибирской медицины. — 2003. — № 4. — С. 50–58. — Библиогр.: с. 55–58 (89 назв.).
28. Гончарук, С. В. Экспериментально-клиническое обоснование применения лечебно-профилактических средств из корней цикория при заболеваниях слизистой оболочки полости рта : специальность 14.01.22 «Стоматология» : дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Гончарук Сергей Владимирович ; ГУ Институт стоматологии Академии медицинских наук Украины. — Одесса, 2008. — 130 с. : ил. — Библиогр.: с. 105–130. — Текст : непосредственный.
29. Гордина, Е. М. Факторы персистенции стафилококков, изолированных от бактерионосителей / Е. М. Гордина, Э. С. Горовиц, С. В. Поспелова. — Текст : непосредственный // Вестник Пермского университета. — 2017. — вып. 2. — С. 205–209. — Библиогр.: с. 208 (10 назв.).

30. Гостев, В. В. Бактериальные биоплёнки и инфекции / В. В. Гостев, С. В. Сидоренко. — Текст : непосредственный // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 3. — С. 4–15. — Библиогр.: с. 13–15 (76 назв.).
31. Гостева, С. Р. Экологические факторы здоровья населения России / С. Р. Гостева, Г. Г. Провадкин. — Текст : непосредственный // Берегиня. 777. Сова : Общество. Политика. Экономика. — 2018. — № 1 (36). — С. 121–139. — Библиогр.: с. 139 (7 назв.).
32. Гриценко, В. А. Роль физико-химических свойств стафилококков разных видов в обеспечении устойчивости к тромбодифенсинам человека / В. А. Гриценко, Ю. Б. Иванов, О. С. Журлов. — Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2006. — №4. — С. 16–19. — Библиогр.: с. 19 (14 назв.).
33. Давыдкин, В. Ю. Технология и конструирование сухих биопрепаратов на основе микрокапельных порошков : специальность 03.01.06 «Биотехнология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра биол. наук / Давыдкин Валерий Юрьевич ; Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. — Москва, 2011. — 52 с. : ил. — Библиогр.: с. 46-51. — Место защиты : Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. — Текст : непосредственный.
34. Даутов, Ф. Ф. Факторы окружающей среды и здоровье населения / Ф. Ф. Даутов. — Текст : непосредственный // Практическая медицина. — 2010. — № 2 (41). — С. 68–72. — Библиогр.: с. 72 (8 назв.).
35. Дегтярь, Э. А. Клинико-биохимическое обоснование эффективности местной терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта при стоматите зубных рядов : специальность 03.01.04 «Биохимия», 14.01.14 «Стоматология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Дегтярь Эльвира Александровна ; ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет. — Краснодар, 2015. — 23 с.: ил. — Библиогр.: с. 21-22. — Место защиты : ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет. — Текст : непосредственный.

36. Диагностическое значение персистентных характеристик стафилококков при бактерионосительстве / О. Л. Карташова, С. Б. Киргизова, Л. П. Потехина, О. В. Бухарин. — Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2007. — №5. — С. 13–16. — Библиогр.: с. 16 (10 назв.).
37. Динамика колонизации микробиотой недоношенных детей на первой неделе жизни / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, С. С. Борисова [и др.]. — Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия : вызовы и решения : материалы XI съезда ВНПОЭМП, Москва, 16–17 ноября 2017 г. / под ред. А. Ю. Поповой. — Санкт-Петербург, 2017. — С. 494.
38. Ерошенко, Д. В. Адгезия бактерий *Staphylococcus epidermidis* 33 при действии некоторых физико-химических факторов среды / Д. В. Ерошенко, Л. М. Лемкина, В. П. Коробов. — Текст : непосредственный // Вестник Пермского университета. — 2012. — вып. 1. — С. 29–33. — Библиогр.: с. 32 (6 назв.).
39. Ерошенко, Д. В. Влияние факторов внешней среды на первые этапы образования биоплёнок бактериями *Staphylococcus epidermidis* : специальность 03.02.03 «Микробиология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. биол. наук / Ерошенко Дарья Владимировна ; ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УрО РАН. — Пермь, 2015. — 23 с.: ил. — Библиогр.: с. 21–22. — Место защиты : ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УрО РАН. — Текст : непосредственный.
40. Заболеваемость инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в учреждениях родовспоможения в Приморском крае в 2016 г. / И. А. Ручко, В. Л. Абашина, О. Ю. Гусева [и др.]. — Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия : вызовы и решения : материалы XI съезда ВНПОЭМП, Москва, 16–17 ноября 2017 г. / под ред. А. Ю. Поповой. — Санкт-Петербург, 2017. — С. 813.
41. Зверев, А. Ф. Характеристика *Staphylococcus aureus*, выделенных от бактерионосителей, и разработка способа их санации : специальность 03.02.03

- «Микробиология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Зверев Александр Фёдорович ; ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия. — Оренбург, 2013. — 24 с.: ил. — Библиогр.: с. 23. — Место защиты : ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия. — Текст : непосредственный.
42. Значение мониторинга микробиологических показателей у стафилококконосителей для оценки здоровья студентов-медиков / А. М. Бармакова, Д. А. Адамбеков, Б. А. Рамазанова, Д. Б. Буркитбаева. — Текст : непосредственный // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2016. — № 1. — С. 113–118. — Библиогр.: с. 117–118 (16 назв.).
43. Зубарева, И. В. Адгезия стафилококка и кишечной палочки к различным клеткам человека / И. В. Зубарева. — Текст : непосредственный // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2003. — № 4. — С. 85–93. — Библиогр.: с. 90–93 (85 назв.).
44. Зубарева, И. В. Об адгезии грамположительных кокков / И. В. Зубарева, Т. Ф. Беренштейн, С. Д. Федянин. — Текст : непосредственный // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2010. — Т. 9, № 1. — С. 1–15. — Библиогр.: с. 11–15 (62 назв.).
45. Изучение эффективности геля «Поликатан» при травматическом стоматите / Л. С. Мазанова, Т. А. Абакумова, А. А. Спасов [и др.]. — Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2008. — № 4 (22). — С. 75–77. — Библиогр.: с. 77 (7 назв.).
46. Иммуноморфологические аспекты дифференциальной диагностики рецидивирующего автозного стоматита и стоматита Сеттона / Н. О. Абашидзе, О. М. Хардзейшвили, М. Б. Ивериели [и др.]. — Текст : непосредственный // Пародонтология. — 2006. — № 3 (40). — С. 77–82. — Библиогр.: с. 81 (7 назв.).
47. Индигенные лактобациллы полости рта человека — кандидаты в пробиотические штаммы / Ю. В. Червинец, В. М. Червинец, А. Ю. Миронов [и др.]. — Текст : непосредственный // Человек и здоровье : Курский научно-

- практический вестник. — 2012. — № 1. — С. 131–137. — Библиогр.: с. 136–137 (23 назв.).
48. Ионов, В. В. Состояние местного иммунитета, свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты в слюне при хроническом рецидивирующем автозном стоматите : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Ионов Виктор Викторович ; ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. — Москва, 2008. — 27 с.: ил. — Библиогр.: с. 27. — Место защиты : ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. — Текст : непосредственный.
49. Исмагилова, Н. Ф. Сравнительная характеристика носительства золотистого стафилококка у студенток ООМК специальности «Акушерское дело» / Н. Ф. Исмагилова, Ю. П. Кожевникова, Е. В. Соколова. — Текст : электронный // Успехи современного естествознания. — 2014. — № 6. — С. 146–147. — URL: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=33839> (дата обращения: 19.08.2020).
50. Карпов, И. А. Внебольничные инфекции, обусловленные метициллинрезистентным стафилококком (MRSA): подходы к антибактериальной терапии / И. А. Карпов, Е. Ф. Качанко. — Текст : непосредственный // Медицинские новости. — 2006. — №10. — С. 28–32. — Библиогр.: с. 32 (10 назв.).
51. Карпова, Е. П. Топические антимикробные препараты для лечения воспалительных заболеваний носоглотки в педиатрической практике / Е. П. Карпова, К. Ю. Бурлакова. — Текст : непосредственный // Медицинский совет. — 2017. — №1. — С. 133–135. — Библиогр.: с. 135 (17 назв.).
52. Кильмухаметова, Г. Н. Распространенность стафилококковой инфекции среди детей города Стерлитамак / Г. Н. Кильмухаметова. — Текст : непосредственный // Актуальные вопросы техники и технологии : сборник материалов IV Международной заочной научно-практической конференции аспирантов, магистрантов и студентов. Стерлитамак, 28 марта 2018 г. / отв. ред. С. Ю. Широкова. — Уфа, 2018. — С. 349–350.

53. Ключева, Л. А. Микроэкологические нарушения и их коррекция при хроническом рецидивирующем автозном стоматите (на примере г. Сургута) : специальность 03.00.16 «Экология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Ключева Лидия Александровна ; ГОУ ВПО Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа. — Сургут, 2005. — 24 с.: ил. — Библиогр.: с. 20–21. — Место защиты : ГОУ ВПО Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа. — Текст : непосредственный.
54. Ковач, И. В. Активность индуцибельной синтазы оксида азота при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите / И. В. Ковач, Л. И. Кравченко, В. В. Гаргин. — Текст : непосредственный // Медицина сьогодні і завтра. — 2015. — № 4 (69). — С. 16-19. — Библиогр.: с. 18–19 (9 назв.).
55. Крамарь, В. О. Эколого-гигиенические аспекты бактерионосительства стафилококков у детей, проживающих в районах крупного промышленного города с различной антропогенной нагрузкой : специальность 14.00.07 «Гигиена», 03.00.07 «Микробиология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Крамарь Варвара Олеговна ; ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет. — Волгоград, 2008. — 23 с. : ил. — Библиогр.: с. 20-22. — Место защиты : ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет. — Текст : непосредственный.
56. Кудрявцева, А. В. Возможности эрадикации золотистого стафилококка при осложнённом атопическом дерматите у детей / А. В. Кудрявцева, Ф. С. Флуер, А. Ю. Максимушкин. — Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — №6. — С. 32–36. — Библиогр.: с. 36 (27 назв.).
57. Кулагина, Е. П. Клиническое значение резидентного и транзитного стафилококкового бактерионосительства у детей : специальность 03.00.07 «Микробиология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Кулагина Елена Павловна ; ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия. — Оренбург, 1995. — 22 с.: ил. — Библиогр.: с. 21. — Место за-

- щиты : ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия. — Текст : непосредственный.
58. Куфтина, Е. А. Факторы патогенности стафилококков, выделенных от студентов БГМУ / Е. А. Куфтина, Е. Н. Логовая. — Текст : непосредственный // VII Машеровские чтения : материалы Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных. Витебск, 24–25 сентября 2013 г. / отв. ред. А. П. Солодков. — Витебск, 2013. — С. 98–99.
59. Ланкина, М. В. Микрофлора зева человека как показатель определения резистентности организма / М. В. Ланкина. — Текст : непосредственный // Микробиология. — 2002. — № 3. — С. 97–99. — Библиогр.: с. 99 (8 назв.).
60. Левицкий, А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. — Одесса : КП Одесская городская типография, 2005. — 74 с. — Текст : непосредственный.
61. Лукичев, М. М. Использование бактериофагов и пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / М. М. Лукичев, Л. А. Ермаолаева. — Текст : непосредственный // Институт стоматологии. — 2018. — № 1. — С. 84–87. — Библиогр.: с. 86–87 (70 назв.).
62. Матисова, Е. В. Колонизация условно-патогенными микроорганизмами слизистой оболочки полости рта при хроническом пародонтите : специальность 03.00.07 «Микробиология», 14.01.14 «Стоматология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Матисова Елена Владимировна ; ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет. — Волгоград, 2010. — 27 с. : ил. — Библиогр.: с. 25–26. — Место защиты : ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет. — Текст : непосредственный.
63. Милюкова, С. А. Применение мупироцина для санации бактерионосителей золотистого стафилококка при проведении профилактических осмотров в отделении медицинской профилактики НУЗ ДКБ ОАО «РЖД» / С. А. Милюкова, Л. В. Кирюхина, К. С. Зырянова. — Текст : непосредственный // Вестник

- Челябинской областной клинической больницы. — 2016. — №1 (31). — С. 33–36. — Библиогр.: с. 36 (9 назв.).
64. Миронов, А. Ю. Условно-патогенные микроорганизмы при заболеваниях дыхательных путей у больных региона Московской области / А. Ю. Миронов. — Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2000. — № 1. — С. 81–84. — Библиогр.: с. 84 (21 назв.).
65. Мониторинг носительства условно патогенной микрофлоры ротоглотки здоровых детей / Л. К. Катосова, Л. С. Намазова, М. Н. Кузнецова [и др.]. — Текст : непосредственный // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 2. — С. 9–14. — Библиогр.: с. 14 (20 назв.).
66. Мониторинг пневмококкового бактерионосительства у детей дошкольного возраста в республике Татарстан / Л. Т. Баязитова, О. Ф. Тюпкина, Т. А. Чазова [и др.]. — Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия : вызовы и решения : материалы XI съезда ВНПОЭМП. Москва, 16–17 ноября 2017 г. / под ред. А. Ю. Поповой. — Санкт-Петербург, 2017. — С. 59.
67. Мониторинг штаммов *Staphylococcus aureus ssp. aureus*, изолированных при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей / С. В. Жилина, А. Ю. Миронов, С. В. Поликарпова [и др.]. — Текст : непосредственный // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2009. — №1. — С. 51–62. — Библиогр.: с. 60–62 (34 назв.).
68. МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания : 4.2 Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы : утверждены и введены в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации, Первым заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации Г. Г. Онищенко от 4 марта 2004 г. : введены взамен Методических указаний по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков, утвержден Заместителем Главного государственного санитарного врача СССР В. Е. Ковшило 10 марта

- 1983 г. N 2675-83 / разработаны Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии [и др.] — Москва : Федеральный центр гос-санэпиднадзора Минздрава России, 2004. — 91с. — URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200038583> (дата обращения: 21.12.2020). — Текст : электронный.
69. Мукозальный иммунитет у детей с ВИЧ-инфекцией и возможность его коррекции / М. П. Костинов, С. В. Сулоева, А. А. Тарасова, Е. Ф. Лукушкина. — Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2006. — № 2. — С. 75–77. — Библиогр.: с. 77 (8 назв.).
70. Нассонов, А. Ю. Профилактика контактного стоматита при ортодонтическом лечении детей с бронхиальной астмой : специальность 14.01.14 «Стоматология» : дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Нассонов Александр Юрьевич ; ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского. — Симферополь, 2016. — 188 с. : ил. — Библиогр.: с. 164–188. — Текст : непосредственный.
71. Несмеянова, Н. Н. Показатели донозологической диагностики состояния слизистых оболочек верхних дыхательных путей / Н. Н. Несмеянова, Л. М. Соседова, С. Ф. Шаяхметов. — Текст : непосредственный // Гигиена и санитария. — 2009. — № 3. — С. 25–28. — Библиогр.: с. 28 (14 назв.).
72. Никитин, В. М. Справочник методов биохимической экспресс-индикации микробов / В. М. Никитин. — Кишинёв : Картя Молдовеняскэ, 1986. — 294 с. — Текст : непосредственный.
73. Николаева, И. В. Стафилококковые инфекции в педиатрии / И. В. Николаева, В. А. Анохин. — Текст : непосредственный // Практическая медицина. — 2010. — 1 (40). — С. 24–27. — Библиогр.: с. 27 (25 назв.).
74. Николаева, И. В. Характеристика кишечной микрофлоры у здоровых детей раннего возраста г. Казани / И. В. Николаева, В. А. Анохин, И. А. Айнутдинова. — Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2009. — №2. — С. 30–34. — Библиогр.: с. 34 (15 назв.).
75. Николаев, Ю. А. Внеклеточные факторы, влияющие на адгезию *Pseudomonas fluorescens* на стекле / Ю. А. Николаев, Дж. И. Проссер. — Текст : непосред-

- ственный // Микробиология. — 2000. — Т. 69, № 2. — С. 231–236. — Библиогр.: с. 236 (11 назв.).
76. Носительство *Staphylococcus aureus* среди населения различных декретированных групп г. Уральска / Н. Б. Артюкова, М. Б. Халилова, И. А. Лотоненко [и др.]. — Текст : непосредственный // Хабаршысы. Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. — 2012. — №1 (58). — С. 225–227. — Библиогр.: с. 227 (2 назв.).
77. Орлова, Э. П. Изучение носительства патогенного стафилококка (*S. aureus*) у персонала хирургических отделений ЛПУ Всеволожского района Ленинградской области / Э. П. Орлова, Л. А. Кислая. — Текст : электронный // Инфекция и иммунитет. — 2016. — Т. 6, №3. — С. 83. — URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27187417> (дата обращения: 10.12.2020).
78. Особенности микрофлоры верхних дыхательных путей у работников агропромышленного комплекса / Л. М. Масыгутова, А. Б. Бакиров, Г. Г. Бадамшина, Л. Г. Гизатуллина. — Текст : непосредственный // Здоровье населения и среда обитания. — 2013. — №5 (242). — С. 16–18. — Библиогр.: с. 18 (3 назв.).
79. Особенности эпидпроцесса заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в медицинских организациях Рязанской области / Л. А. Сараева, Е. А. Паненкова, И. Н. Котова [и др.]. — Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия : вызовы и решения : материалы XI съезда ВНПОЭМП, Москва, 16-17 ноября 2017 г. / под ред. А. Ю. Поповой. — Санкт-Петербург, 2017. — С. 814.
80. Ошурков, М. А. Влияние антропогенных экологических факторов на стоматологический статус и стафилококковое носительство у детей школьного возраста, проживающих на территории г. Екатеринбурга в районах с различной экологической обстановкой / М. А. Ошурков. — Текст : электронный // Медицина и здравоохранение : материалы III Международной научной конференции (г. Казань, май 2015 г.). — Казань : Бук, 2015. — С. 47–49. — URL <https://moluch.ru/conf/med/archive/154/7932/> (дата обращения: 28.07.2018).

81. Павлова, И. Ж. Биологические свойства *Staphylococcus aureus*, выделенных из различных локусов бактерионосителей / И. Ж. Павлова, Ю. С. Хомич. — Текст : непосредственный // Вестник Челябинского государственного университета. — 2013. — №7 (298). — С. 66–67. — Библиогр.: с. 67 (3 назв.).
82. Панкрушева, Т. А. Исследования по разработке состава и технологии таблеток для лечения стоматитов / Т. А. Панкрушева, И. Н. Маравина, М. С. Чекмарёва // Научный результат. Медицина и фармация. — 2018. — Т.4, №1. — С. 77–87. — DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-77-87. — Текст : электронный. — URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35394390> (дата обращения: 28.07.2018).
83. Панченко, А. В. Распространённость и биологические свойства стафилококков, колонизирующих полость рта при кариесе и пародонтите : специальность 03.02.03 «Микробиология медицинские науки» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Панченко Анна Владимировна ; ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет. — Волгоград, 2011. — 25 с.: ил. — Библиогр.: с. 23–24. — Место защиты : ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет. — Текст : непосредственный.
84. Паньков, А. С. Микробиоценоз дыхательной системы и межмикробные взаимодействия при гриппе : специальность 03.02.03 «Микробиология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра. мед. наук / Паньков Александр Сергеевич ; ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия. — Оренбург, 2013. — 48 с.: ил. — Библиогр.: с. 45–47. — Место защиты : ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия. — Текст : непосредственный.
85. Патент RU 2235324 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения казеинолитической активности микроорганизмов при экспресс-диагностике дисбактериоза кишечника : № 2003105528/15 : заявл. 25.02.2003 : опубл. 27.08.2004 / Червинец В. М., Бондаренко В. М., Виноградов В. Ф., Червинец Ю. В.; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение Тверская государственная медицинская академия. — 5 с. — Текст : непосредственный.

86. Патент RU 2630060 C1 Российская Федерация, МПК GOIN 33/48, GOIN 1/30. Способ определения адгезии микроорганизмов на эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта и клеточной линии Her-2 : № 2016111680 : заявл. 29.03.2016 : опубл. 05.09.2017, Бюл. №25 / Червинец В. М., Червинец Ю. В., Беляева Е. А., Лебедев С. Н., Трошин А. В., Червинец А. В., Огурцова А. В. ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России. — 9 с. — Текст : непосредственный.
87. Поздеев, О. К. Медицинская микробиология : учебное пособие / О. К. Поздеев ; под ред. В. И. Покровского. — 4-е изд., испр. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 768 с. — ISBN 978-5-9704-1530-6. — URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970415306.html> (дата обращения: 28.07.2018). — Текст : электронный.
88. Покателов, А. А. Бактериальная колонизация и сукцессия у больных хирургических стационаров с различной экологической нагрузкой в условиях крупного промышленного города : специальность 03.00.07 «Микробиология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Покателов Александр Александрович ; ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет. — Волгоград, 2009. — 24 с.: ил. — Библиогр.: с. 23. — Место защиты : ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет. — Текст : непосредственный.
89. Пономаренко, С. В. Микробиологические аспекты стафилококковой инфекции на современном этапе (обзор литературы) / С. В. Пономаренко. — Текст : непосредственный // Annals of Mechnikov Institute. — 2013. — №3. — С. 13–17. — Библиогр.: с. 16–17 (назв. 28).
90. Попова, Л. П. Фенотипическая и генетическая характеристика *Staphylococcus aureus*, выделенных от бактерионосителей разных типов / Л. П. Попова, Т. М. Уткина, О. Л. Карташова // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2014. — №13 (174). — С. 82–84. — Библиогр.: с. 84 (7 назв.).
91. Поспелова, С. В. Влияние техногенной нагрузки на видовой состав и особенности биоплёнкообразования стафилококков, изолированных от бактерионо-

- сителей / С. В. Поспелова, Э. С. Горовиц, Л. М. Лемкина. — Текст : непосредственный // Экология человека. — 2014. — № 5. — С. 48–52. — Библиогр.: с. 52 (назв. 10).
92. Поспелова, С. В. Ещё раз о бактерионосительстве стафилококков / С. В. Поспелова, Э. С. Горовиц. — Текст : непосредственный // Медицинский альманах. — 2009. — №2 (7). — С. 75–77. — Библиогр.: с. 77 (назв. 6).
93. Поспелова, С. В. Характеристика штаммов стафилококков, изолированных при обследовании на бактерионосительство / С. В. Поспелова, Э. С. Горовиц. — Текст : непосредственный // Проблемы и перспективы современной науки : сборник научных трудов. Вып. 2 / под. ред. Н. Н. Ильинских. — Томск, 2008. — С. 26–31.
94. Потехина, Л. П. Антикарнозиновая активность стафилококков : специальность 03.02.03 «Микробиология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Потехина Лидия Петровна ; УРАН Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН. — Оренбург, 2010. — 22 с.: ил. — Библиогр.: с. 21. — Место защиты : ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия. — Текст : непосредственный.
95. Применение бактериологического, молекулярно-генетического и иммунологического методов для определения этиологии внебольничных пневмоний у военнослужащих / К. Д. Жоголев, М. А. Журкин, С. Р. Рубова [и др.]. — Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения : материалы XI съезда ВНПОЭМП. Москва, 16–17 ноября 2017 г. / под ред. А. Ю. Поповой. — Санкт-Петербург, 2017. — С. 462.
96. Пруссова, В. Н. Микробиологические исследования биологического материала на выявление патогенного стафилококка на территории Уссурийского городского округа / В. Н. Пруссова, С. Н. Влажно. — Текст : непосредственный // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2015. — №4 (62). — С. 138–142. — Библиогр.: с. 141 (назв. 6).
97. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз : пер. с англ. — Москва : Мир, 2006. — 320 с. — ISBN: 5-03-003744-6 / 5030037446. — Текст : непосредственный.

98. Реактивность буккальных эпителиоцитов: индикация местных и общих нарушений гомеостаза (обзор литературы) / А. Н. Маянский, М. А. Абаджиди, И. В. Маянская [и др.]. — Текст : непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — №8. — С. 31–34. — Библиогр.: с. 33–34 (назв. 61).
99. Регистрация *Staphylococcus aureus* на слизистых оболочках носа / Е. И. Иванова, Т. В. Туник, Е. А. Кунгурцева [и др.]. — Текст : непосредственный // Обеспечение эпидемиологического благополучия : вызовы и решения : материалы XI съезда ВНПОЭМП. Москва, 16–17 ноября 2017 г. / под ред. А. Ю. Поповой. — Санкт-Петербург, 2017. — С. 259.
100. Резидентное стафилококковое бактерионосительство в популяции человека, живущего в крупном промышленном городе / В. С. Крамарь, А. А. Покатов, Т. Н. Климова [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — Т. XVI, №1. — С. 24–25. — Библиогр.: с. 25 (назв. 7).
101. Результаты лечения больных инфекционным эндокардитом в ГКБ №7 в 2003–2013 гг. / А. А. Силаев, К. Э. Назарян, М. П. Суворова [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. — 2014. — Т. 9, № 3. — С. 11–15. — Библиогр.: с. 15 (назв. 28).
102. Реклассификация отечественных пробиотических культур бактерий рода *Lactobacillus* / С. Г. Ботина, К. М. Климина, Н. В. Коробан [и др.]. — Текст : непосредственный // Генетика. — 2010. — Т. 46, № 11. — С. 1485 — 1492. — Библиогр.: с. 1491–1492 (назв. 18).
103. Роль метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка в патогенезе тяжёлых форм атопического дерматита в детском возрасте. Пути достижения ремиссии / Н. Н. Мурашкин, М. И. Глузмин, Н. Э. Скобликов [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. — 2012. — №1. — С. 66–74. — Библиогр.: с. 74 (назв. 18).
104. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта / И. М. Рабинович, Г. В. Банченко, О. Ф. Рабинович [и др.] — Текст : непосредственный // Стоматология. — 2002. — Т. 81, № 5. — С. 48–50. — Библиогр.: с. 50 (назв. 3).

105. Романова, Ю. М. Бактериальные биоплёнки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина / Ю. М. Романова, А. Л. Гинцбург // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2011. — № 3. — С. 99–109. — Библиогр.: с. 109 (назв. 28).
106. Романова, Ю. М. Биоплёнки патогенных бактерий и их роль в хронизации инфекционного процесса. Поиск средств борьбы с биоплёнками / Ю. М. Романова, Л. В. Диденко, Э. Р. Толордава, А. Л. Гинцбург // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2011. — № 10. — С. 31–39. — Библиогр.: с. 38–39 (назв. 40).
107. Сергеев, А. Ю. Новые концепции и поиски решения проблемы стафилококковых инфекций в дерматологии / А. Ю. Сергеев, Г. Н. Бурцева, М. А. Сергеева. — Текст : непосредственный // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2019. — №3. — С. 48–62. — Библиогр.: с. 59–62 (93 назв.).
108. Слободчикова, С. В. Влияние антител и цитокинов на эффективность фагоцитоза *Staphylococcus aureus* : специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Слободчикова Светлана Вадимовна ; ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН. — Пермь, 2014. — 122 с.: ил. — Библиогр.: с. 98–120. — Текст : непосредственный.
109. Соболева, Ю. В. Структурно-функциональная характеристика микросимбиозов верхних дыхательных путей человека : специальность 03.02.03 «Микробиология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Соболева Юлия Викторовна ; ФГБУН Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН. — Оренбург, 2012. — 24 с.: ил. — Библиогр.: с. 23. — Место защиты : ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия. — Текст : непосредственный.
110. Состояние микробиоценоза полости рта экспериментальных животных, подвергшихся комбинированному воздействию повреждающих факторов химиолучевой терапии / А. А. Ярцева, А. В. Степанов, А. Н. Гребенюк [и др.]. — Текст : непосредственный // Вестник Российской Военно-

- медицинской академии. — 2014. — № 1 (45). — С. 105-109. — Библиогр.: с. 108–109 (25 назв.).
111. Степаненко, И. С. Определение антибиотикочувствительности выделенных штаммов гемолитических стафилококков микробиомы зева студентов медицинского института / И. С. Степаненко, Ю. А. Костина. — Текст : электронный // Фундаментальные исследования. — 2015. — № 7–3. — С. 489–492. — URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38765> (дата обращения: 13.02.2020).
112. Тирская, О. И. Герпетическая инфекция в полости рта: современный взгляд на проблему / О. И. Тирская, В. Д. Молоков. — Текст : непосредственный // Вестник Северо-Восточного федерального университета. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 135–139. — Библиогр.: с.139 (7 назв.).
113. Тихомиров, Т. А. Методы комбинированной терапии атопического дерматита, отягощённого стафилококковой инфекцией, у детей и подростков : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Тихомиров Тимур Александрович ; ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. — Москва, 2018. — 24 с. : ил. — Библиогр.: с. 23–24. — Место защиты : ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. — Текст : непосредственный.
114. Успенская, О. А. Этиопатогенетическое обоснование терапии хронического рецидивирующего автозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции : специальность 14.01.14 «Стоматология» : дис. на соиск. уч. степ. д-ра. мед. наук / Успенская Ольга Александровна ; ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия. — Нижний Новгород, 2015. — 275 с. : ил. — Библиогр.: с. 243–275. — Текст : непосредственный.
115. Учайкин, В. Ф. Инфекционные болезни у детей : учебник / В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 800 с. : ил. — ISBN 978-5-9704-4688-1. — Текст : непосредственный.

116. Факторы, способствующие персистенции условно-патогенных микроорганизмов / Л. В. Михайлова, В. О. Крамарь, Т. Н. Савченко, Т. Н. Климова. — Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2010. — вып. 4 (36). — С. 76–79. — Библиогр.: с. 79 (назв. 2).
117. Фалова, О. Е. Влияние углеводов на интенсивность адгезии золотистого стафилококка / О. Е. Фалова. — Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. XVIII, № 1. — С. 11–12. — Библиогр.: с. 12 (назв. 7).
118. Фенотипическая характеристика и генетические детерминанты патогенности *Staphylococcus aureus*, выделенных у бактерионосителей, проживающих на территориях с разным уровнем антропогенного загрязнения воздушной среды / Т. М. Уткина, Л. П. Попова, О. Л. Карташова [и др.]. — Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2015. — № 4. — С. 35–40. — Библиогр.: с. 39–40 (назв. 25).
119. Флуер, Ф. С. Стафилококковые энтеротоксины, их свойства и роль в качестве факторов патогенности / Ф. С. Флуер. — Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2012. — № 2. — С. 99–108. — Библиогр.: с. 108 (назв. 50).
120. Фролова, А. К. Особенности микробиоты дыхательных путей у курящих пациентов: факторы-предикторы формирования резистентной микрофлоры / А. К. Фролова, Ф. А. Карамова, И. Ф. Шоломов. — Текст : непосредственный // Consilium Medicum. — 2015. — Vol. 17, No 11. — С. 31–34. — Библиогр.: с. 34 (назв. 26).
121. Худоногова, З. П. Стафилококковая инфекция ротоглотки и воздействие на неё монохромного синего света / З. П. Худоногова, М. В. Шоларь, Т. Н. Елкина [и др.]. — Текст : электронный // Медицина и образование в Сибири. — 2011. — № 3. — С. 13. — URL: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=33735761> (дата обращения: 13.02.2020).

122. Царев, В. Н. Перспектива применения фторхинолонов для антибактериальной терапии инфекционных процессов в стоматологии / В. Н. Царев, Р. В. Ушаков, Е. В. Ипполитов, С. Е. Бродский. — Текст : непосредственный // Стоматология для всех. — 2006. — № 4. — С. 14–19. — Библиогр.: с. 19 (28).
123. Чеботарь, И. В. Биоплёнки *Staphylococcus aureus*: структурно-функциональные характеристики и взаимоотношения с нейтрофилами : специальность 03.02.03 «Микробиология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Чеботарь Игорь Викторович ; ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия. — Нижний Новгород, 2013. — 44 с.: ил. — Библиогр.: с. 40-42. — Место защиты : ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского МЗ РФ . — Текст : непосредственный.
124. Чеботарь, И. В. Матрикс микробных биоплёнок / И. В. Чеботарь, А. Н. Маянский, Н. А. Маянский. — Текст : непосредственный // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2016. — Т. 18, № 1. — С. 9–19. — Библиогр.: с. 16–19 (назв. 89).
125. Чеботарь И. В. Механизмы антибиоплёночного иммунитета / И. В. Чеботарь. — Текст : электронный // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67, №12. — С. 22–29. — URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18398986> (дата обращения: 22.04.2020).
126. Червинец, Ю. В. Пробиотический и адаптационный потенциал лактобацилл, перспективных для конструирования эффективных пробиотических препаратов / Ю. В. Червинец, В. М. Червинец. — Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2016. — № 126 (2). — С. 108.
127. Червинец, Ю. В. Симбиотические взаимоотношения лактобацилл и микроорганизмов желудочно-кишечного тракта : специальность 03.02.03 «Микробиология» : дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Червинец Юлия Вячеславовна ; ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия. — Тверь, 2012. — 364 с. : ил. — Библиогр.: с. 306–344.

128. Череватенко, А. А. Экологические факторы риска для здоровья населения / А. А. Череватенко. — Текст : непосредственный // Журнал фундаментальной медицины и биологии. — 2018. — № 3. — С. 39 — 45. — Библиогр.: с. 44–45 (назв. 68).
129. Чувствительность к антибиотикам, дезинфектантам и бактериофагам экзотрофов коагулазонегативных стафилококков, выделенных в детском стационаре / Д. В. Кряжев, Е. В. Беляева, Е. В. Борискина [и др.]. — Текст : непосредственный // Медицинский альманах. — 2017. — №4 (49). — С. 66–69. — Библиогр.: с. 69 (назв. 10).
130. Шахгереева, Л. Д. Особенности течения обструктивного бронхита у детей раннего возраста / Л. Д. Шахгереева, Е. С. Трунцева, Н. В. Касаткина. — Текст : электронный // Научное обозрение. Медицинские науки. — 2019. — № 2. — С. 10–14. — URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1075> (дата обращения: 22.04.2020).
131. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3 : Пробиотики и функциональное питание : Биопленка. Кожа и слизистые. Иммунные механизмы / Б. А. Шендеров. — Москва : Грантъ, 2001. — 287 с. : ил. — Библиогр.: с. 237-285. — ISBN 5-89135-177-3. — Текст : непосредственный.
132. Экспериментальные методы воспроизведения гингивита / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. — Текст : непосредственный // Инновации в стоматологии. — 2013. — №1. — С. 2–6. — Библиогр.: с. 5–6 (назв. 20).
133. Эрдынеева, Б. С. Особенности биологического профиля стафилококков в ассоциативном симбиозе носоглоточного биотопа в динамике носительства : специальность 03.02.03 «Микробиология» : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. биол. наук / Эрдынеева Бэлигма Сампиловна ; ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия. — Чита, 2011. — 22 с.: ил. — Библиогр.: с. 19–20. — Место защиты : Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН г. Иркутск. — Текст : непосредственный.

134. *Staphylococcus aureus*: генетическое разнообразие с учётом источника выделения / О. Л. Карташова, Т. М. Пашкова, Я. В. Тяпаева [и др.]. — Текст : электронный // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. — 2018. — № 3. — С. 2. — URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36412729> (дата обращения: 13.02.2020).
135. Aparna, M. S. Biofilms: Microbes and Disease / M. S. Aparna, S. Yadav // The Braz J. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 12. — P. 526–530.
136. Association Between Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in Children / G. Regev–Yochay, R. Dagan, M. Raz [et. al.] // JAMA. — 2004. — Vol. 292. — P. 716–720.
137. Bacterial and host factors implicated in nasal carriage of methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* in mice / B. Gonzales-Zorn, J. P. Senna, L. Fiette [et. al.] // Infection and Immunity. — 2005. — Vol. 73. — P. 1817–1851.
138. Bacterial Competition for Human Nasal Cavity Colonization: Role of Staphylococcal *agr* Alleles / G. Lina, F. Boutite, A. Tristan [et. al.] // Applied and Environmental Microbiology. — 2003. — Vol. 69, No 1. — P. 18–23.
139. Bacteriology of burns at the Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi / O. O. Komolafe, J. James, L. Kalongolera, M. Makoka // Burns. — 2003. — Vol. 29 (3). — P. 235–238.
140. Biofilm matrix exoproteins induce a protective immune response against *Staphylococcus aureus* biofilm infection / C. Gil, C. Solano, S. Burgui [et. al.] // Infection and Immunity. — 2014. — Vol. 82(3). — P.1017–29.
141. Can Methicillinresistant *Staphylococcus aureus* Silently Travel From the Gut to the Wound and Cause Postoperative Infection? Modeling the "Trojan Horse Hypothesis" / M. A. Krezalek, S. Hyoju, A. Zaborin [et. al.] // Ann Surg. — 2017. — Feb 9. — doi: 10.1097/SLA.0000000000002173.
142. Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003 // Am J Infect Control. — 2003. — No 31. — P. 481–498.

143. Clarke, S. R. IsdA Protects *Staphylococcus aureus* against the Bactericidal Protease Activity of Apolactoferrin / S. R. Clarke, S. J. Foster // Infection and Immunity. — 2008. — Vol. 76, No 4. — P. 1518–1526.
144. Clinical significance of the predominant bacterial strains on burn wound during early postburn stage / TZ. Li, L. Luo, YB. Xu [et. al.] // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. — 2003. — Vol.19 (2). — P. 71–74.
145. Coates, A. J. Usage adhesives / A. J. Coates // J. Dent. — 2000. — Vol. 28, No 2.- P.137-140.
146. De Caryalho, C. C. Biofilms: new ideas for an old problem / C. C. De Caryalho // Recent Pat. Biotechnol. — 2012. — No 6. — P. 6–12.
147. Development of reduced vancomycin susceptibility in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* / S. K. Pillai, C. Wennersten, L. Venkataraman Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol.49, No 8. — P.1169–1174.
148. Donlan, R. M. Biofilms: Microbial Life on Surfaces / R. M. Donlan // Emerging Infectious Diseases. — 2002. — No 8. — P. 881-890. — URL: <http://dx.doi.org/10.3201/eid0809.020063>
149. Donlan, R. M. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms / R. M. Donlan, J. W. Casterton // Clinical Microbiology Reviews. — 2002. — No15. — P. 167-193. — URL: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.15.2.167-193.2002>.
150. Elucidating the crucial role of poly N-acetylglucosamine from *Staphylococcus aureus* in cellular adhesion and pathogenesis / M. H. Lin, J. C. Shu, L. P. Lin [et. al.] // PloS one. — 2015. — Vol. 10(4):e0124216.
151. Evaluation and treatment of communityacquired *Staphylococcus aureus* infections in term and late-preterm previously healthy neonates / Regine M. Fortunov, Kristina G. Hulten, Wendy A. Hammerman [et. al.] // Pediatrics. — 2007. — Vol. 120, No 5. — P. 937–945.
152. Evolving Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Bacteremia / Y. Rhee, A. Aroutcheva, B. Hota [et. al.] // Infect Control Hosp Epidemiol. — 2015. — Vol. 36(12). — P. 1417–1422.

153. Extracellular adherence protein from *Staphylococcus aureus* enhances internalization into eukaryotic cells / A. Haggar, M. Hussain, H. Lonnie [et. al.] // *Infect. Immun.* — 2003. — May. — Vol. 71(5). — P.2310-7.
154. Foster, T. J. Colonization and infection of the human host by staphylococci: adhesion, survival and immune evasion / T. J. Foster // *Veterinary Dermatology.* — 2009. — Vol. 20. — P. 456–470.
155. Genetic and Phenotypic Characteristics of *Staphylococcus aureus* Isolates from Cystic Fibrosis Patients in Austria / L. Masoud-Landgraf, S. Jöhler, A. Badura [et. al.] // *Respiration.* — 2015. — Vol. 89(5). — doi: 10.1159/000377707
156. Gotz F. *Staphylococcus* and biofilms / F. Gotz // *Mol. Microb.* — 2002. — Vol. 43, No 6. — P. 1367–1378.
157. Injections through skin colonized with *Staphylococcus aureus* biofilm introduce contamination despite standard antimicrobial preparation procedures / Y. Wang, V. Leng, V. Patel, K. S. Phillips // *Sci. Rep.* — 2017. — No 7: 45070. — doi: 10.1038/srep45070.
158. Jain, A. Biofilm production, a marker of pathogenic potential of colonizing and commensal staphylococci / A. Jain, A. Agarwal // *J Microbiol Methods.* — 2009. — Vol. 76(1). — P. 88–92.
159. Johannessen, M. Host and microbe determinants that may influence the success of *S. aureus* colonization / M. Johannessen, J. E. Sollid, A.-M. Hanssen // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* — 2012. — No 2. — P. 56. — doi: 10.3389/fcimb.2012.00056.
160. Kane, T. L. Virulence Factor Targeting of the Bacterial Pathogen *Staphylococcus aureus* for Vaccine and Therapeutics / T. L. Kane, K. E. Carothers, S. W. Lee // *Current Drug Targets.* — 2018. — Vol. 19 (2). — P. 111–127.
161. Kaplan, J. B. Biofilm dispersal: mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses / J. B. Kaplan // *J. Dent. Res.* — 2010. — Vol. 89, No 3. — P. 205–218.
162. Key role for clumping factor B in *Staphylococcus aureus* nasal colonization of humans / H. F. Wertheim, E. Walsh, R. Choudhury [et. al.] // *PloS Med.* — 2008. — No 5 (1). — P. 17.

163. Lynch, A. S. Bacterial and fungal biofilm infections / A. S. Lynch, G. T. Robertson // *Annu. Rev. Med.* — 2008. — Vol. 59. — P. 415–428. — doi: 10.1146/annurev.med.59.110106.132000.
164. Middleton, J. R. *Staphylococcus aureus* antigens and challenges in vaccine development / J. R. Middleton // *Expert Rev. Vaccines.* — 2008. — Vol. 7 (6). — P. 805-15.
165. Molecular typing, virulence traits and antimicrobial resistance of diabetic foot staphylococci / C. Mottola, T. Semedo-Lemsaddek, J. J. Mendes [et. al.] // *J Biomed Sci.* — 2016. — No 23. — doi:10.1186/s12929-016-0250-7.
166. Murphy, T. F. Microbial interactions in the respiratory tract / T. F. Murphy, L. O. Bakaletz, P. R. Smeesters // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2009. — Vol. 28, No 10. — P. S121–S126.
167. Nallapareddy, S. R. Clinical isolates of *Enterococcus faecium* exhibit strain-specific collagen binding mediated by Acn, a new member of the MSCRAMM family / S. R. Nallapareddy, G. M. Weinstock, B. E. Murray // *Mol Microbiol.* — 2003. — Mar. — Vol. 47(6). — P.1733.47.
168. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* among Children in the Ashanti Region of Ghana / D. Eibach, M. Nagel, B. Hogan [et. al.] // *PLoS One.* — 2017. — Vol.12 (1): e0170320.
169. Nasal colonization by *Staphylococcus aureus* depends upon clumping factor B binding to the squamous epithelial cell envelope protein loricrin / M. E. Mulcahy, J. A. Geoghegan, R. M. McLoughlin [et. al.] // *PloS Pathog.* — 2012. — Vol. 8 (12): e1003092.
170. Nasopharyngeal and Oropharyngeal Colonization by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* and Prognostic Markers in Children with Sickle Cell Disease from the Northeast of Brazil / L. C. Rocha, M. O. S. Carvalho, V. M. L. Nascimento [et. al.] // *Front. Microbiol.* — 2017. — No 8. — P. 217. — doi: 10.3389/fmicb.2017.00217.
171. National trends in *Staphylococcus aureus* infection rates: impact on economic burden and mortality over a 6-year period (1998-2003) / G. A. Noskin, R. J. Rubin, J. J. Schentag [et. al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 45 (9). — P. 1132–40.

172. New method for typing *Staphylococcus aureus* strains: multiple-locus variable-number tandem repeat analysis of polymorphism and genetic relationships of clinical isolates / A. Sabat, J. Krzyszton-Russjan, W. Strzalka [et. al.] // J. Clin. Microbiol. — 2003. — Vol. 41(4). — P. 1801-1804.
173. Niyonsaba, F. Protective roles of the skin against infection: implication of naturally occurring human antimicrobial agents beta-defensins, cathelicidin LL-37 and lysozyme / F. Niyonsaba, H. Ogawa // J. Dermatol. Sci. — 2005. — Vol. 40, No 3. — P. 157–68.
174. O'Toole, G. Biofilm formation as microbial development / G. O'Toole, H. B. Kaplan, R. Kolter // Annu. Rev. Microbiol. — 2000. — №54. — P. 49–79.
175. Outcome of Community-Acquired *Staphylococcus aureus* Bacteraemia in Patients with Diabetes: A Historical Population-Based Cohort Study. / J. Smit, R. W. Thomsen, H.C. Schönheyder, [et. al.] // PLoS ONE. — 2016. — Vol. 11(4): e0153766. doi:10.1371/journal.pone.0153766.
176. Phase II, randomized, double-blind, multicenter study comparing the safety and pharmacokinetics of tefibazumab to placebo for treatment of *Staphylococcus aureus* bacteremia / J. J. Jr. Weems, J. P. Steinberg, S. Filler [et. al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50 (8). — P. 2751–5.
177. Protection against *Staphylococcus aureus* colonization and infection by B- and T-Cell-mediated mechanisms / F. Zhang, O. Ledue, M. Jun [et. al.] // MBio. — 2018. — Vol. 9(5). — doi: 10.1128/mBio.01949-18.
178. Rapidly Fatal Infections / D. Hans, E. Kelly, K. Wilhelmson, E. D. Katz // Emerg. Med. Clin. Am. — 2008. — Vol.6, No 2. — P. 259-279.
179. Relative contribution of Panton-Valentine leukocidin to PMN plasma membrane permeability and lysis caused by USA300 and USA400 culture supernatants / S. F. Graves, S. D. Kobayashi, K. R. Braughton [et. al.] // Microbes Infect. — 2010. — Vol. 12 (6). — P. 446–56.
180. Sandt, C. H. Four different genes responsible for nonimmune immunoglobulin-binding activities within a single strain of *Escherichia coli* / C. H. Sandt, C. W. Hill // Infect.Immun. — 2000. — Apr. — Vol. 68(4). — P. 2205-14.

181. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infection in the US, 1980–1989. National Nosocomial Infections Surveillance System / SN Banerjee, TG Emori, DH Culver [et. al.] // *Am J Med.* — 1991. — Suppl. 3B. — S86–89.
182. Siddiqui, A.R. and Bernstein, J.M. Chronic Wound Infection: Facts and Controversies // *Clinics in Dermatology.* — 2010. — No 28. — P. 519-526. — URL: [http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.\(2010.03.009\)](http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.(2010.03.009)).
183. Simor, A. E. Staphylococcal decolonisation: an effective strategy for prevention of infection? / A. E. Simor // *Lancet. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 11 (12). — P. 952–62.
184. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year / E. A. Kennedy, J. Connolly, J. O’B. Hourihane [et. al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2017. — Vol. 139(1). — P. 166-172.
185. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Iceland, 1995-2008: changing incidence and mortality / H. Asgeirsson, O. Gudlaugsson, K. G. Kristinsson [et. al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2011. — Vol. 17 (4). — P. 513–8.
186. *Staphylococcus aureus* biofilms: properties, regulation and roles in human disease / N. K. Archer, M. J. Mazaitis, J. W. Costerton [et. al.] // *Virulence.* — 2011. — Vol. 2, No 5. — P. 445–459.
187. *Staphylococcus aureus* infective endocarditis versus bacteremia strains: Subtle genetic differences at stake / C. Bouchiat, K. Moreau, S. Devillard, [et. al.] // *Infect Genet Evol.* — 2015. — No 36. — P. 524-30.
188. *Staphylococcus aureus* Keratinocyte Invasion Is Dependent upon Multiple High-Affinity Fibronectin-Binding Repeats within FnBPA / A. M. Edwards, U. Potter, N.A.G. Meenan [et. al.] // *PLoS ONE.* — 2011. — Vol. 6, No 4. — e18899.
189. *Staphylococcus aureus* leukocidin ED contributes to systemic infection by targeting neutrophils and promoting bacterial growth in vivo / F. Alonzo, M. A. Benson, J. Chen [et. al.] // *Mol. Microbiol.* — 2012. — Vol. 83 (2). — P. 423-435.
190. *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review / J. Aguilar, V. Urday-Cornejo, S. Donabedian [et. al.] // *PLoS One.* — 2017. — No 12(1): e0168814. — doi: 10.1371/journal.pone.0168814.

191. Staphylococcal cutaneous infections: Invasion, evasion and aggression / K. Iwatsuki, O. Yamasaki, S. Morizane, T. Oono // Journal of Dermatological Science. — 2006. — Vol. 42. — P. 203–214.
192. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections / W. Costerton, R. Veeh, M. Shirtliff [et. al.] // J Clin Invest. — 2003. — Vol. 112(10). — P.1466-1477. — URL : <https://doi.org/10.1172/JCI20365>.
193. The Human Nasal Microbiota and *Staphylococcus aureus* Carriage / D.N. Frank, L.M. Feazel, M.T. Bessesen, [et. al.] // PLoS ONE. — 2010. — Vol. 5, No 5. — e10598. (66 НАЗВ.)
194. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections / H. F. Wertheim, C. M. Damian, C. V. Margreet [et. al.] // Lancet Infect. Dis. — 2005. — No 5 (12). — P. 751–762.
195. The *Staphylococcus aureus* Surface Protein IsdA Mediates Resistance to Innate Defenses of Human Skin / S. R. Clarke, R. Mohamed, L. Bian [et. al.] // Cell Host & Microbe. — 2007. — Vol. 1. — P. 199–212.
196. UK epidemic strains of methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* in clinical samples from Malta / S. W. Gould, J. Rollanson, A. C. Hilton [et. al.] // J. Med. Microbiol. — 2008. — Vol. 57. — P. 1394–1398.
197. Use of specific sugars to inhibit bacterial adherence to equine endometrium in vitro / S. S. King, D. A. Young, L. G. Nequin, E. M. Carnevale // Am. J. Vet. Res. — 2000. — Apr. — N 61(4). — P. 446.9.
198. van Rijen, M. M. New approaches to prevention of staphylococcal infection in surgery / M. M. van Rijen, J. A. Kluytmans // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2008. — No 21 (4). — P. 380-384.
199. Virulence determinants in clinical *Staphylococcus aureus* from monomicrobial and polymicrobial infections of diabetic foot ulcers / K. Shettigar, S. Jain, D.V. Bhat [et. al.] // J Med Microbiol. — 2016. — Vol. 65(12). — P. 1392-1404. — doi: 10.1099/jmm.0.000370.

200. Yuan, S. Lysozyme-coupled poly(poly(ethylene glycol) methacrylate)-stainless steel hybrids and their antifouling and antibacterial surfaces / S. Yuan, D. Wan, B. Liang // *Langmuir*. — 2011. — Vol. 27, No 6. — P. 2761–2774.
201. Zinkernagel, A. S. *Staphylococcus aureus*: A Blemish on Skin Immunity / A. S. Zinkernagel, V. Nizet // *Cell Host & Microbe*. — 2007. — Vol. 1. — P. 161–162.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Анкета

Пол _____ Фамилия _____
 Имя _____ Отчество _____
 Год рождения _____ Национальность _____
 Место рождения (область, р-н, город, село) _____
 Место проживания (город РФ) _____
 Место проживания (общежитие, квартира, дом) _____
 С какого времени проживаете _____
 Наличие болезней (дыхательной, полость рта, ЖКТ, мочевыделительной и др.) _____

Аллергия (если есть, то с какого возраста и на что) _____

Сахарный диабет (если есть, то какого типа и с какого возраста) _____

Принимал ли антибиотики или пробиотики в последние 7 суток: ДА или НЕТ

Конституция: рост _____ вес _____ Переносимость молока: ДА или НЕТ

Характер принимаемой пищи (вегетарианство, смешанный) _____

Была ли операция по поводу аппендицита: ДА или НЕТ

Др. операции _____

Все гены, которые Вы имеете, унаследованы от Ваших родителей, а их гены — от их родителей. Укажите, пожалуйста, сведения о них:

Предки (степень родства)	Год рождения + наличие хронических заболеваний	Место рождения	Национальность
Мать ребенка			
Бабушка ребенка по матери			
Дед ребенка по матери			
Отец ребенка			
Бабушка ребенка по отцу			
Дед ребенка по отцу			

Все личные данные будут доступны только специалисту, проводящему исследование. Результаты исследования будут представлены в анонимной форме.

Согласен(-на) на использование образца моего ребенка в анонимном популяционно-генетическом исследовании _____ (Дата/Подпись родителя)

Тел. мобил. _____

**Результаты биохимической идентификации *S. aureus*,
выделенных от детей г. Твери и г. Торжка**

№	штамм <i>S. aureus</i>	Биохимические тесты
г. Тверь		
1	<i>S. aureus</i> 20	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea +.
2	<i>S. aureus</i> 23	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea +.
3	<i>S. aureus</i> 45	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea +.
4	<i>S. aureus</i> 59	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose -, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea +.
5	<i>S. aureus</i> 64	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.
6	<i>S. aureus</i> 83	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.
7	<i>S. aureus</i> 84	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.
8	<i>S. aureus</i> 123	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside +, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.
9	<i>S. aureus</i> 131	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.
10	<i>S. aureus</i> 190	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol -, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea +.
11	<i>S. aureus</i> 192	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea +.

Продолжение таблицы

№	штамм <i>S. aureus</i>	Биохимические тесты
12	<i>S. aureus</i> 196	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea +.
13	<i>S. aureus</i> 230	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.
14	<i>S. aureus</i> 235	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine -, L-arginine +, Urea +.
15	<i>S. aureus</i> 240	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose -, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate -, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.
16	<i>S. aureus</i> 252	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea +.
г. Торжок		
№	штамм <i>S. aureus</i>	Биохимические тесты
1	<i>S. aureus</i> 36	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.
2	<i>S. aureus</i> 56	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.
3	<i>S. aureus</i> 57	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol -, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea +.
4	<i>S. aureus</i> 58	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol -, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea +.
5	<i>S. aureus</i> 79	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.
6	<i>S. aureus</i> 80	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.

Окончание таблицы

№	штамм <i>S. aureus</i>	Биохимические тесты
7	<i>S. aureus</i> 85	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside +, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.
8	<i>S. aureus</i> 86	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside +, N-Acetyl-Glucosamine -, L-arginine +, Urea -.
9	<i>S. aureus</i> 88	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea +.
10	<i>S. aureus</i> 96	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea +.
11	<i>S. aureus</i> 105	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose -, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.
12	<i>S. aureus</i> 107	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea +.
13	<i>S. aureus</i> 109	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.
14	<i>S. aureus</i> 114	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.
15	<i>S. aureus</i> 115	D-Glucose +, D-Fructose +, D-Mannose +, D-Maltose +, D-Lactose +, D-Trehalose +, D-Mannitol +, Xylitol -, D-Melibiose -, Potassium nitrate +, β -naphthyl phosphate +, Sodium pyruvate +, D-Raffinose -, D-Xylose -, D-Saccharose +, Methyl- α D-Glucopyranoside -, N-Acetyl-Glucosamine +, L-arginine +, Urea -.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает самую искреннюю и глубокую благодарность научным руководителям — доктору медицинских наук, профессору *Юлии Вячеславовне Червинец* и доктору медицинских наук, доценту *Валерии Геннадьевне Шестаковой* за важные советы и ценные рекомендации, за помощь и поддержку на всех этапах подготовки диссертации.

Слова благодарности автор адресует администрации ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России за практическую помощь в выполнении данной работы.

Огромную благодарность автор выражает коллективу кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Тверского ГМУ во главе с заведующим, доктором медицинских наук, профессором *Вячеславом Михайловичем Червинцом*, а также лаборанту кафедры *Людмиле Федоровне Червинец* за большую помощь в проведении диссертационного исследования. Со словами искренней признательности автор обращается к кандидату медицинских наук, доценту кафедры общественного здоровья, организации, управления и экономики здравоохранения Тверского ГМУ *Андрею Александровичу Родионову* за помощь в обработке статистических данных. Автор сердечно благодарит своих родных, друзей и коллег за моральную поддержку, терпение и понимание, которые были очень важны во время работы над диссертацией.