УДК 579.26, 579.61, 616-095

МОДИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИКРООРГАНИЗМОВ В ПАРЕ «ДОМИНАНТ-АССОЦИАНТ»

Азнабаева Л.М.

ФГБУН «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза» УрО РАН, Оренбург, e-mail: lkhus@yandex.ru

Изучена способность ассоциантной флоры (коринебактерий) в условиях нормо- и патоценоза к модификации показателей роста/размножения, антилизоцимной (АЛА) и гемолитической активности (ГА) представителей доминантной флоры (стафилококков). Установлено, что распространенность и уровень выраженности свойств определялся состоянием биоценоза, из которого были изолированы штаммы (нормоценоз или патоценоз). Большинство представителей нормоценозов проявляли АЛА, причем для изолятов был характерен невысокий уровень выраженности признака. Фактором вирулентности – гемолитической активностью обладало меньше половины штаммов-представителей нормоценоза, при этом отмечалась низкая экспрессивность признака, большинство изолятов относились к виду S.epidermidis. Для штаммов, выделенных из патоценозов, была характерна более высокая частота распространенности и экспрессии обоих изученных признаков. Выявлены наиболее информативные пары и свойства для оценки состояния микросимбиоценоза слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Биоценоз можно назвать патоценозом, если из него выделялись штаммы C.xerosis и S.aureus, при взаимодействии в этих парах имело место антагонистическое влияние на ростовые показатели и экспрессию АЛА. Если из биоценоза выделялись штаммы C.xerosis и S. xylosus и при их взаимодействии отмечались стимулирующий эффект на рост/размножение, повышение экспрессии АЛА и снижение экспрессии ГА, этот микробиоценоз можно назвать нормоценозом.

Ключевые слова: микробиоценоз, стафилококки, ассоциации бактерий, факторы патогенности и персистенции

MODIFICATION OF THE BIOLOGICAL PROPERTIES OF MICROORGANISMS IN THE PAIR «DOMINANTS –ASSOCIANT»

Aznabaeva L.M.

Institute of cellular and intracellular symbiosis of UrB RAS, Orenburg, e-mail:lkhus@yandex.ru

The capability antilysozyme (ALA) and hemolytic activity (HA) activities in the conditions of interaction of microbial associations (Corynebacteria xerosis) with a dominant flora: a pathogenic kind (Staphylococcus aureus) and strains of conditionally pathogenic species of staphylococci (S.haemolyticus, S.warneri, S.capitis, S.epidermidis, S.xylosus) was studied. For definition of influence of associative microorganisms on updating of biological properties symbionts used the original method based on estimations of level of an expression of the studied sign of bacteria, the cultures-assotsiantov grown up in the presence of sterile metabolites. Results are presented in the form of average arithmetic and a standard deviation ($M \pm \sigma$). It is established that prevalence and level of the manifestation of properties it was determined by the state of the biocenosis, from which were isolated the strains (normocenos or patocenos). The majorities of the representatives of normocenos manifested ALA, moreover the low level of the manifestation of sign was characteristic for the isolates. By the factor of virulence – hemolytic activity possessed less than half of the strain- representatives of normocenosis, in this case low expressiveness of sign was noted, the majority of isolates related to the form of S.epidermidis. For the strains, isolated from patocenos, was characteristic the higher frequency of prevalence and expression of both studied signs. The activity of associative pairs of bacteria on the mucous membrane of the tonsils depends on the types of the microbiocenosis that may be informative indices for differented microbiosenosis. Biocenosis can be named patocenos if from it were separated the strains of C.xerosis and S.aureus, with interaction in these pairs occurred antagonistic influence on the growth indices and the expression ALA. If from the biocenosis were separated the strains of C.xerosis and S.xylosus and with their interaction was noted the stimulating effect on increase/multiplication, an increase in the expression ALA and reduction in the expression HA this microbiocenosis can be named normocenos.

Keywords: staphylococci, the association of bacteria, modification of pathogenicity factors and persistence

Микробиоценозы тела человека отличаются разнообразием входящих в них представителей микрофлоры. Нормофлора является одним из компонентов, определяющих колонизационную резистентность организма хозяина [2]. Многие из микроорганизмов, обитающих на слизистых оболочках организма здорового человека, приспосабливаются к взаимным воздействиям в процессе эволюции их симбиоза. Вырабатывается состояние подвижного равновесия. Среди ассоциаций многочисленны примеры симбиоза двух и более микроорганизмов разных видов, при которых создаются взаимовыгодные условия, которые отражаются на количественном и качественном составе того или иного микробного пейзажа [11]. Несмотря на то, что взаимодействия между микроорганизмами исследуются многими авторами длительное время, изменчивость биологических свойств при взаимодействии представителей одного микробиоценозов изучена недостаточно. Описана изменчивость биологических свойств при взаимодействии микроорганизмов-доминантов с бактериями-ассоциантами для микросимбиоценоза кишечника [5], репродуктивного тракта [15]. Сведения об особенностях взаимодействия микроорганизмов, представителей микрофлоры слизистых оболочек

верхних дыхательных путей немногочисленны. Доминантную микрофлору слизистых оболочек верхних дыхательных путей человека составляют негемолитические стрептококки, коагулазоотрицательные стафилококки (КОС) [4]. Известно, что в условиях ассоциаций стафилококков, выделенных от больных хроническим тонзиллитом, происходит усиление экспрессии одного из факторов вирулентности – лецитовителлазной активности [12], взаимодействия стрептококков между собой сопровождается модификацией гемолитической и антилизоцимной активностей [1]. Среди ассоциантной флоры, наряду с микрококками и аэрококками, часто встречаемыми, являются непатогенные коринебактерии. В зависимости от биологических особенностей, разные виды коринебактерий способны поражать кожу и внутренние органы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с иммуносупрессиями и мультиорганной патологией [8, 14]. В связи с этим изучение особенностей взаимодействия коринебактерий с представителями доминантной флоры слизистой оболочки миндалин является актуальным.

Изучение особенностей межмикробных взаимодействий в ассоциациях бактерий определенного биотопа, включающее не только оценку модификации роста/размножения симбионтов, но и изменение уровня экспрессии факторов их патогенности и персистенции, может позволить получить новые знания по механизму формирования микросимбиоценозов при разных формах инфекционного процесса, предложить критерии диагностики нормо- и патоценоза, открывает перспективы биорегуляции персистентного потенциала микроорганизмов [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение модифицирующего действия экзометаболитов-представителей ассоциативной флоры – коринебактерий на биологические свойства стафилококков, являющихся доминантной флорой слизистой оболочки миндалин человека.

Материалы и методы исследований

Объектом исследований были 46 штаммов стафилококков и 6 штаммов коринебактерий, выделенных со слизистой оболочки миндалин здоровых людей и больных хроническим тонзиллитом. Выделение штаммов микроорганизмов проводили на основании общепринятых методов [10]. Идентификацию проводили на основании тинкториальных свойств и биохимических тестов MIKRO-TEST (LaChema, Чехия) для стафилококков и тест-системы ДИФ-КОРИНЕ (НПО «Диагностические системы», Н. Новгород, Россия) для коринебактерий. Среди изученных стафилококков 50% штаммов были выделены от больных хроническим тонзиллитом. Это представители видов: Staphylococcus aureus (13 ± 4,9%), S.warneri (19,6 ± 3,9%), S.haemolyticus (17,4 ± 5,5). Вторая половина изученных микроорганизмов была выделена со слизистой оболочки миндалин здоровых людей. Это виды: S.capitis (17,4 ± 5,5%), S.epidermidis (15,2 ± 5,3), S.xylosus (17,4 ± 5,5%). Изучено влияние экзометаболитов 6 штаммов коринебактерий вида C.xerosis, выделенных со слизистой оболочки здоровых людей и больных хроническим тонзиллитом на экспрессию ростовых показателей, гемолитическую и антилизоцимную активности стафилококков. Моделирование ассоциации в жидкой питательной среде проводилось путем обработки клеток доминантных бактерий-симбионтов стерильными фильтратами суточных бульонных коринебактерий (культур-ассоциантов), содержащих активные метаболиты. Стерилизацию культуральных жидкостей проводили с использованием фильтров Millipore (∅ 0,45 мкм). Ростовые характеристики исследуемых штаммов оценивались по показателю светопоглощения (ОП) на спектрофотометре Genesys 6 (TermoStofic) при длине волны λ = 540 нм (ширина кюветы 0,5 см) до и после суточной инкубации. Модификация роста бактерий в опыте определялась по разнице ОП опытной и контрольных проб. Количественную оценку антилизоцимной активности (АЛА) микроорганизмов проводили фотометрическим методом [3]. Гемолитическая активность бактерий определялась по лизису эритроцитов крови барана [6]. Материалы, полученные в результате 10 параллельных серий опытов указанными выше методами, были подвергнуты статистической обработке с использованием компьютерной программы SPSS 8.0 for Windows для вычисления средней арифметической ряда (M); средней ошибки средней величины (m); критерия значимости (t) Стьюдента, для выявления существенных различий между средними величинами ряда; определяли вероятность значений разницы (p) [7].

Результаты исследований и их обсуждение

Установлено, что распространенность и уровень выраженности свойств определялся состоянием биоценоза, из которого были изолированы штаммы (нормоценоз или патоценоз). Анализ распространенности одного из ведущих факторов персистенции – антилизоцимной активности (АЛА) среди изученных штаммов показал, что пенетрантность АЛА при нормоценозе составила 86,9 ± 7,1%, тогда как при дисбиозе – 95,6 ± 4,3%. При этом и выраженность свойства у штаммов, выделенных от больных была в 1,5 раза выше, чем у штаммов из нормоценоза и составляла 2,6 ± 0,2 – 3,5 ± 0,3 мкг/мл (в патоценозах), против 1,6 ± 0,1 – 2,6 ± 0,2 мкг/мл у штаммов от здоровых. Распространенность гемолитической активности среди штаммов из патоценоза (при наличие хронического процесса) была в 2,3 раза выше ($p < 0,0005$), чем при нормоценозе, и составила 91,3 ± 5,8%. Для штаммов, выделенных от здоровых, ГА была характерна только в 39,1 ± 10,1%, причем большинство (77,8%) этих штаммы от-

носились к виду S.epidermidis. Аналогичный результат получен при изучении выраженности признака. Выраженность ГА у штаммов, выделенных со слизистой оболочки миндалин больных хроническим тонзиллитом, была в 1,6 раза выше, чем у штаммов, изолированных от здоровых лиц (30,7 ± 1,2% гемолиза у штаммов, выделенных от больных, против 19,3 ± 0,9% гемолиза у штаммов, выделенных от здоровых лиц).

В результате проведенных исследований установлено, что экзометаболиты коринебактерий оказывали разнонаправленное влияние на модификацию биологических свойств симбионтов. Направленность и выраженность модификации зависела от вида микроорганизма и состояния биоценоза, из которого были выделены штаммы. У стафилококков, выделенных из патоценозов под действием экзометаболитов коринебактерий, в 57,4 ± 4,2% случаев наблюдалась ингибиция роста/размножения, тогда как стимулирующее действие на ростовые показатели отмечалось в 38,4 ± 4,1% случаев. Взаимодействия штаммов в парах «стафилококк-коринебактерии», выделенных из нормоценоза, характеризовались стимуляцией рост/размножение (47 ± 4,2% случаев), при этом антагонистическое действие проявлялось лишь в 27,4 ± 3,7% случаев. Таким образом, выявлено, что штаммы коринебактерий, изолированные из нормоценоза в 1,7 раза чаще (по сравнению с изолятами из патоценоза, $p < 0,0005$) оказывали позитивное воздействие на ростовые показатели доминантных стафилококков и в 6,2 раза чаще проявляли индифферентный эффект (25,9 ± 5,3% случаев в нормоценозе против 4,2 ± 2,4% случаев в патоценозе, $p < 0,0005$). Наиболее выраженное антагонистическое влияние на ростовые показатели отмечалось в парах «C.xerosis-S.aureus» и «C.xerosis- S.warneri» (66,7 ± 5,6% и 55,6 ± 5,9% случаев соответственно), выделенных из патоценозов и в паре «C.xerosis-S.epidermidis», выделенной из нормоценоза (57,1 ± 5,7% случаев). Стимулирующий эффект наиболее часто проявлялся в паре «C.xerosis-S.xylosus».

При изучении влияния экзометаболитов коринебактерий на АЛА штаммов стафилококков установлено, что в 50 ± 6,1% случаев наблюдался синергидный эффект. Направленность модифицирующего воздействия также зависела от вида микроорганизмов и состояния биоценоза, из которого были изолированы штаммы. Установлено, что экзометаболиты коринебактерий в 1,6 раза чаще оказывали антагонистическое воздействие на АЛА стафилококков, выделенных из патоценозов, по сравнению с изолятами от здоровых людей (58,3 ± 5,6% против 35,7 ± 5,6% соответственно, $p < 0,005$). Синергидный эффект в 2 раза чаще был характерен для взаимодействий в парах ассоциантов, выделенных из патоценозов (31,9 ± 5,6% против 14,3 ± 4,2% соответственно, $p < 0,01$). Для нормоценоза наиболее характерным оказалась стабильность свойства (индифферентный эффект), проявлявшаяся в 50 ± 6,1% случаев (по сравнению с 9,7 ± 3,6% случаев индифферентного действия в патоценозах, $p < 0,0005$). Выраженное антагонистическое влияние на экспрессию АЛА было выявлено в парах «C.xerosis-S.aureus» (66,7% случаев, снижение экспрессии признака на 0,4 мкг/мл), тогда как взаимодействия в остальных парах носили сходный характер (50–57,1 ± 5,7% синергидных влияний и 22–25 ± 5,1% антагонистических эффектов). Отмечено, что в паре «C.xerosis-S.xylosus», выделенной из нормоценоза, синергидный эффект метаболитов коринебактерий на экспрессию АЛА наблюдался в 62,5 ± 5,8% случаев и приводил к повышению уровня признака на 0,7 мкг/мл.

Установлено, что экзометаболиты коринебактерий оказывали разнонаправленное влияние на экспрессию гемолитической активности стафилококков: у штаммов, выделенных от больных хроническим тонзиллитом, в 2,2 раза чаще отмечено стимулирующее влияние (в 31,9 ± 5,6% случаев в патоценозах против 14,3 ± 4,2% в нормоценозах, $p < 0,05$) и в 1,6 раза чаще антагонистическое воздействие на экспрессию ГА (58,3 ± 5,7% случаев антагонизма в патоценозе против 35,7 ± 5,7% случаев в нормоценозе, $p < 0,01$). Тогда как для штаммов, выделенных из нормоценозов характерен был индифферентный эффект (50 ± 5,7% случаев в нормоценозе против 9,7 ± 3,6% случаев в патоценозе, $p < 0,0005$). Эффект воздействия зависел от вида стафилококка, подверженного влиянию. На штаммы золотистого стафилококка в 1,5 раза чаще оказывалось стимулирующее воздействие (50 ± 5,7% синергидных против 33,3 ± 5,6% антагонистических воздействий, $p < 0,05$). На микроорганизмы вида S.haemolyticus, наоборот, в 6 раз чаще оказывался подавляющий гемолитическую активность эффект (75 ± 5,2% против 12,5 ± 3,9% стимулирующих влияний, $p < 0,0005$). При взаимодействии в парах «C.xerosis-S.xylosus» и «C.xerosis-S.capitis» лишь в 25 ± 5,2% случаев отмечалось снижение уровня признака, тогда как в большинстве случаев (75 ± 5,2%) имели место индифферентные влияния на экспрессию гемолитической активности ($p < 0,0005$).

Заключение

Была изучена роль представителей нормальной микрофлоры слизистой оболочки миндалин в формировании микробного биоценоза. В частности, изучалась способность ассоциантной флоры (коринебактерий) в условиях нормо- и патоценоза к модификации показателей роста/размножения, антилизоцимной (АЛА) и гемолитической активности (ГА) представителей доминантной флоры (стафилококков). Установлено, что распространенность и уровень выраженности свойств определялись состоянием биоценоза, из которого были изолированы штаммы (нормоценоз или патоценоз). Большинство представителей нормоценозов проявляли АЛА, причем для изолятов был характерен невысокий уровень выраженности признака. Фактором вирулентности – гемолитической активностью обладало меньше половины штаммов-представителей нормоценоза, при этом отмечалась низкая экспрессивность признака, большинство изолятов относились к виду S.epidermidis. Для штаммов, выделенных из патоценозов, была характерна более высокая частота распространенности и экспрессии обоих изученных признаков. Полученные данные сопоставимы с результатами работы [13], где показано, что наиболее характерными свойствами для представителей микробиоценозов верхних дыхательных путей являются гемолитическая и антилизоцимная активности, при этом со слизистой оболочки верхних дыхательных путей больных в 1,7 раза чаще, чем от здоровых высевались штаммы стафилококков с персистентным потенциалом. Установлено, что экзометаболиты коринебактерий оказывали разнонаправленное влияние на модификацию биологических свойств симбионтов. Направленность и выраженность модификации зависела от вида микроорганизма и состояния биоценоза, из которого были выделены штаммы. Установлено, что под действием внеклеточных метаболитов штаммов коринебактерий происходит подавление ростовых характеристик стафилококков, выделенных из патоценозов, тогда как влияние на штаммы доминанты, изолированные из нормоценозов, не сопровождалось изменением роста/размножения. Аналогичные данные получены при рассмотрении межмикробных взаимодействий доминантной флоры (бифидобактерий) с ассоциантами: установлена способность доминантной флоры стимулировать основные физиологические функции (рост/размножение и антилизоцимная активность) у представителей нормальной микрофлоры и угнетать их у микроорганизмов, характерных для дисбиоза кишечника [5]. Выявлены наиболее информативные пары и свойства для оценки состояния микросимбиоценоза слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Биоценоз можно назвать патоценозом если из него выделялись штаммы C.xerosis и S.aureus, при взаимодействии в этих парах имело место антагонистическое влияние на ростовые показатели и экспрессию АЛА. Если из биоценоза выделялись штаммы C.xerosis и S.xylosus и при их взаимодействии отмечались стимулирующий эффект на рост/размножение, повышение экспрессии АЛА и снижение экспрессии ГА, этот микробиоценоз можно назвать нормоценозом. Это подтверждают исследования [9], в которых описано модифицирующее действие метаболитов представителя нормальной микрофлоры – лактобацилл на активность каталазы, антилизоцимную, антикомплементарную активность и прирост биомассы условно-патогенных видов: S.epidermidis и E.coli. Аналогичные данные получены нами в паре патоген (золотистый стафилококк) ↔ условно-патоген (коагулазоотрицательные стафилококки) по усилению лецитовителлазной активности в биоценозе больных хроническим тонзиллитом [11].

Исследования выполнены в рамках проекта УрО РАН «Характеристика ассоциативного симбиоза верхних дыхательных путей человека» (№ 11-4-НП-383).

Список литературы

1. Азнабаева Л.М. Биоразнообразие стрептококков слизистой оболочки миндалин человека // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 4(1). – С. 72.

2. Экология микроорганизмов человека / О.В. Бухарин, А.В. Валышев, Ф.Г. Гильмутдинова, В.А. Гриценко, О.Л. Карташова, М.Д. Кузьмин, Б.Я. Усвяцов, С.В. Черкасов. – Екатеринбург: УрО РАН, 2006. – 480 с.

3. Фотометрическое определение антилизоцимной активности микроорганизмов / О.В. Бухарин, А.В. Валышев, Н.Н. Елагина, С.В. Черкасов, Ю.Б. Иванов. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1997. – № 4. – С. 117–120.

4. Бухарин О.В., Валышев А.В., Черкасов С.В. Современные аспекты микробной экологии человека // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2006. – № 1. –С. 29–32.

5. Бухарин О.В., Перунова Н.В. Микробное распознавание «свой-чужой» в условиях микросимбиоценоза человека // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 6. – С. 46–51.

6. Габидуллин З.Г. Биологические характеристики штаммов Proteus, выделенных при инфекционных процессах различной локализации: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – Саратов, 1990. – 25 с.

7. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. –М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 480 с.

8. Краева Л.А. Микробиологическая характеристика клинически значимых бактерий рода Corynebacterium (об-

зор) // Сибирский Медицинский Журнал. – 2011. – № 2. – С. 5–10.

9. Семенов А.В., Черкасов С.В. Влияние ассоциативных микроорганизмов на антагонистическую активность бактерий // Вестник Новосибирского государственного университета. – 2011. – Т. 9. – № 3. – С. 20–27.

10. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / под ред. М.О. Биргер. – М.: Медицина, 1986. – 460 с.

11. Роль факторов персистенции и вирулентности при микроэкологических изменениях в организме человека / Б.Я. Усвяцов, Л.М. Хуснутдинова, Л.И. Паршута, Е.А. Ханина, В.А. Долгов, О.В. Поршина. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 4. – С. 58–62.

12. Хуснутдинова Л.М. Модификация биологических свойств бактерий в условиях ассоциации индигенной и патогенной микрофлоры // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2006. – № 12. – С. 6–9.

13. Характеристика микробиоценозов слизистой оболочки носа и миндалин как один из экологических показателей здоровья человека / Л.М. Хуснутдинова, Б.Я. Усвяцов, Ю.В. Соболева, О.В. Бухарин // Гигиена и санитария. – 2009. – № 4. – С. 80–82.

14. Черкасов С.В. Ассоциативный симбиоз человека (на модели репродуктивного тракта женщин) // Ассоциативный симбиоз. – Екатеринбург: УрО РАН, 2007. – 264 с.

15. Черкасов С.В., Гладышева И.В. Антибиотикорезистентность коринеформных бактерий репродуктивного тракта женщин // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т.55. – № 9–10. – С. 45-49.

References

1. Aznabaeva L.M. Bioraznoobrazie of the streptococci of the mucous membrane of the almonds of man // The herald of Ural medical academic science. 2011. no. 4(1). pp. 72.

2. Bukharin O.V., Valyshev A.V., Gilmutdinova F.G., Gritzenko V.A., Kartashova O.L., Kuzmin M.D., Usvyatsov B.Ya., Cherkasov S.V. Ecology of the microorganisms of man. Ekaterinburg: UrO Russian Academy of Science, 2006. 480 p.

3. Bukharin O.V., Valyshev A.V., Elagina N.N., Cherkasov S.V., Ivanov Yu.B. Photometric determination of the antilysozyme activity of microorganisms // The journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 1997. no. 4. pp. 117–120.

4. Bukharin O.V., Valyshev A.V., Cherkasov S.V. Contemporary aspects of the microbial ecology of man // The herald of Ural medical academic science. 2006. no. 1. pp. 29–32.

5. Bukharin O.V., Perunova N.V. Microbial recognition «of friend-foe» under the conditions of the microsymbiocenosis of man // The journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2011. no. 6. pp. 46–51.

6. Gabidullin Z.G. Biological characteristics of the strains of Proteus, isolated with the infectious processes of different localization: Author's Abst. dis. Dr. med. sciences. Saratov, 1990. 25 p.

7. Gerasimov A.N. Medical statistics: Teaching aid. M.: OOO Medical information agency, 2007. 480 p.

8. Kraeva L.A. Microbiological characteristic of the clinically significant bacteria of the kind of corynebacterium (surwe) // Siberian medical periodical. 2011. no. 2. pp. 5–10.

9. Semenov A.V., Cherkasov S.V. Influence of associative microorganisms on the antagonistic activity of bacteria // The herald of Novosibirsk state university. 2011. no. 3. pp. 20–27

10. Reference book according to the microbiological and virusological methods of study. Edited by Birger M.O. M.: Medicine, 1986. 460 p.

10. Usvyatsov B.Ya., Khusnutdinova L.M., Parshuta L.I., Khanina E.A., Dolgov V.A., Porshina O.V. Role of the factors of persistents and virulence with the microecological changes in the human organism // The journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2006. no. 4. pp. 58–62.

11. Khusnutdinova L.M. Modification of the biological properties of bacteria under the conditions for the association of indigenous and pathogenic microflora // The herald of Orenburg state university. 2006. no. 12. pp. 6–9.

12. Khusnutdinova L.M., Usvyatsov B.Ya., Soboleva Yu.V., Bukharin O.V. Characteristic of microbiocenoses of the mucous membrane of nose and tonsils as one of the ecological indices of human health // Hygiene and sanitation. 2009. no. 4. pp. 80–82.

13. Cherkasov S.V. Associative symbiosis of man (on the model of the reproductive circuit of women) // Associative symbiosis. Ekaterinburg: UrO Russian Academy of Science, 2007. 264 p.

14. Cherkasov S.V., Gladysheva I.V. Antibiotic resistance of the korineform bacteria of the reproductive circuit of women // Antibiotics and chemotherapy. 2010. no. 9-10. pp. 45–49.

Рецензенты:

Чайникова И.Н., д.м.н.; профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрав РФ, г. Оренбург;

Фадеев С.Б., д.м.н.; доцент кафедры госпитальной хирургии, урологии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрав РФ, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 26.11. 2012.