

© С. В. Калиниченко, 2021  
УДК 579.61:616-08:616-093/-098  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16070>  
ISSN – 2073-8137

## МИКРОБИОЦЕНОЗЫ НОСОГЛОТКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ СТАФИЛОКОККОВОГО ГЕНЕЗА И ИХ БИОРЕГУЛЯЦИЯ

С. В. Калиниченко<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова  
Национальной академии медицинских наук, Харьков, Украина

<sup>2</sup> Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, Украина

## NASOPHARYNG MICROBIOSENOSES OF CHRONIC INFECTION STAPHYLOCOCCY GENESIS AND THEIR BIOREGULATION

Kalinichenko S. V.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy  
of Medical Sciences, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Стратегия ВОЗ по антимикробной терапии направлена на разработку иммунобиологических препаратов нового поколения, к которым могут быть отнесены противостафилококковые препараты на основе нативных поверхностных антигенов (адгезинов) бактерий и представителей нормофлоры человека. Были проведены исследования экспериментальных образцов, содержащих или антигены *S. aureus*, или клетки пробиотических штаммов *Lactobacillus* spp., или их комбинацию 1:1. В экспериментальных условиях определена эффективность полученных образцов: назальная санация кроликов, у которых был искусственно воспроизведен хронический стафилококковый ринит смесью адгезинов и лактобацилл, в течение 14 суток приводила к полной эрадикации *S. aureus*, восстановлению нормофлоры и повышению противоинфекционной резистентности слизистых оболочек носа животных.

*Ключевые слова:* микробиоценозы, носоглотка, адгезины, *S. aureus*, *Lactobacillus*

The current WHO antimicrobial treatment strategy is aimed at developing new-generation immunobiological preparations, which can include anti-staphylococcal preparations based on bacterial adhesion and representatives of human normal flora. We have conducted studies of experimental samples that contained either native surface antigens (adhesins) of *S. aureus*, or cells of probiotic strains of *Lactobacillus* spp., or a 1:1 combination. In experiments on laboratory animals, the following effectiveness of the obtained samples was determined. Nasal sanitation of rabbits, in which chronic staphylococcal rhinitis was artificially reproduced, with a mixture of adhesins and lactobacilli for 14 days, resulted in the eradication of *S. aureus*, the recovery of normal nasopharyngeal flora and an increase in the anti-infective resistance of the mucous membranes of the nose of animals.

*Keywords:* microbiocenosis, nasopharynx, adhesins, *S. aureus*, *Lactobacillus*

**Для цитирования:** Калиниченко С. В. МИКРОБИОЦЕНОЗЫ НОСОГЛОТКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ СТАФИЛОКОККОВОГО ГЕНЕЗА И ИХ БИОРЕГУЛЯЦИЯ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):298-302. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16070>

**For citation:** Kalinichenko S. V. NASOPHARYNG MICROBIOSENOSES OF CHRONIC INFECTION STAPHYLOCOCCY GENESIS AND THEIR BIOREGULATION. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(3):298-302. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16070> (In Russ.)

АБ – антибиотик  
ВДП – верхние дыхательные пути  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
КОЕ – колониеобразующие единицы  
Лиз – лизоцим  
ХР – хронический ринит  
ХС – хронический синусит

ХТ – хронический тонзиллит  
Ag – антиген  
ATCC – American Type Culture Collection  
Lac – *Lactobacillus*  
lg – десятичный логарифм  
sIgA – секреторный иммуноглобулин А

**И**нфекции стафилококкового генеза являются одними из наиболее актуальных нозокоммиальных инфекций, поскольку приводят к осложнениям почти в 30 % всех хирургических вмешательств, что является серьезной про-

блемой клинической медицины [1]. Наиболее распространенный источник *Staphylococcus aureus* – практически здоровые носители среди медицинских работников и пациентов [2–5]. Известно, что при бактерионосительстве происхо-

дит перестройка механизмов защиты макроорганизма с формированием иммунологического дисбаланса. Традиционные методы санации бактерионосителей с помощью антибактериальных препаратов малоэффективны – носительство со временем восстанавливается и требует повторных курсов лечения, а применение повторных курсов антибиотиков приводит к еще большему угнетению иммунной системы носителя и формированию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [6–8]. Поэтому стратегическим направлением ВОЗ считает постепенное замещение антибиотиков на профилактические средства новых поколений [9].

Известно, что инфекционный процесс инициируется после адгезии и колонизации микроорганизмами поверхности слизистых оболочек [10]. То есть если возможно препятствовать адгезии бактерий, то возможно препятствовать и развитию инфекционного процесса. Данный постулат и формирует основу антиадгезивной стратегии разработки иммунобиологических препаратов нового поколения [11].

Для стимуляции местного иммунитета и повышения противоинфекционной резистентности слизистых оболочек макроорганизма в настоящее время широко используются препараты на основе представителей нормальной микрофлоры (например, бактерии рода *Lactobacillus*), которые имеют выраженные антагонистические и иммуномодулирующие свойства [12–17].

С нашей точки зрения, сочетание этих двух стратегий предоставляет возможность разработки иммунобиологических препаратов нового поколения, которые, с одной стороны, будут подавлять персистентные свойства бактерий, а с другой – стимулировать местное звено иммунитета, повышая таким образом противоинфекционную резистентность слизистых оболочек.

Концепция представленной работы заключается в сочетании пробиотиков и/или их биологически активных соединений с антигенами золотистых стафилококков, которые обладают антиадгезивными свойствами. Это позволит блокировать рецепторы для прикрепления *S. aureus* к эпителиальным клеткам и повысить противоинфекционную резистентность слизистых оболочек.

**Материал и методы.** Были исследованы видовой и количественный состав, а также частота выявления отдельных представителей микрофлоры слизистых оболочек носоглотки у практически здоровых лиц, больных с ЛОР-патологией (хронический тонзиллит (ХТ), хронический синусит (ХС), хронический ринит (ХР)) и носителей *S. aureus*. Обследовано 93 человека с ХТ и 104 человека с ХР и ХС в стадии обострения. Среди обследованных 97 мужчин и 100 женщин в возрасте от 18 до 25 лет. Все пациенты находились на лечении в отделении отоларингологии Коммунального учреждения здравоохранения «Харьковская городская студенческая больница». Группа контроля состояла из 33 практически здоровых лиц (16 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 18 до 22 лет. Также было обследовано 89 медицинских работников больницы с целью выявления среди них здоровых носителей *S. aureus*. Материалом для данного этапа исследования была слизь с поверхности миндалин и носовых ходов. Исследования проводились стандартными бактериологическими методами.

Для получения экспериментальных образцов нативных поверхностных антигенов (адгезинов) готовили микробную взвесь референс-штамма *S. aureus*

АТСС 25923 в соответствии со стандартом оптической плотности 10,0 единиц по шкале McFarland с помощью прибора Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema, Чехия, длина волны 540 нм). Полученную суспензию микробных клеток обрабатывали электромагнитным излучением в диапазоне 61,0 ГГц и ультразвуком (УЗ) с частотой 60 кГц и мощностью 5 Вт, центрифугировали, фильтровали через фильтры «Владипор».

Секреты со слизистых оболочек носа у животных получали следующим образом: в каждый носовой ход попеременно, специальным репликатором вводили поролоновую ленту и выдерживали 5 минут для пропитки слизью, после чего отделяемое с помощью шприца выдавливали в стерильную пробирку с 0,5 мл физиологического раствора, тщательно перемешивали. Уровни лизоцима и секреторного иммуноглобулина А (slgA) определяли методом иммуноферментного анализа согласно инструкциям изготовителя тест-систем, популяционный уровень *S. aureus* и *Lactobacillus* spp. определяли стандартными бактериологическими методами.

Обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики для малых выборок. Работа выполнена на репрезентативных выборках, проверенных на нормальность распределения. Рассчитывали медиану значений и интерквартильные размахи 0,25 и 0,75 перцентилей. Статистическую значимость различий в сравниваемых группах оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона [18]. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Сравнение ранее полученных нами результатов уровня колонизации лактобациллами слизистых оболочек верхних дыхательных путей (ВДП) практически здоровых людей, бактерионосителей и больных с ХТ, ХР и ХС показало, что у пациентов с хроническим тонзиллитом количество лактобацилл оказалась в среднем в 2,5 раза ( $p = 0,001$ ) ниже, чем их количество на слизистых оболочках практически здоровых лиц: соответственно  $2,7 \pm 0,4$  lg КОЕ/г против  $6,6 \pm 0,9$  lg КОЕ/г. Количество лактобацилл у больных ХР и ХС было на уровне  $3,7 \pm 0,9$  lg КОЕ/г, что также ниже по сравнению с практически здоровыми лицами в среднем в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ). Уровень колонизации лактобациллами слизистых оболочек ВДП у носителей *S. aureus* также был ниже по сравнению с практически здоровыми лицами в среднем в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и составил  $4,4 \pm 0,4$  lg КОЕ/г [19]. Таким образом, было определено, что популяционный уровень лактобацилл в носоглотке у практически здоровых лиц значительно превышает аналогичный показатель у больных и носителей.

Такое нарушение в эконисе может способствовать более интенсивному развитию условно-патогенной микрофлоры, в том числе и *S. aureus*. С нашей точки зрения, пациенты с пониженным популяционным уровнем лактобацилл в носоглотке могут нуждаться в коррекции микрофлоры.

Для подтверждения гипотезы мы провели изучение возможности применения адгезинов *S. aureus*, пробиотических штаммов лактобацилл и комбинации адгезинов с лактобациллами для санации носителей на лабораторной модели. Для этого у лабораторных животных (кролики породы «Шиншилла», масса  $2300 \pm 200$  г) моделировали хронический ринит стафилококкового генеза [20]. Предварительно всех животных обследовали на носительство *S. aureus*, в опыт брали только негативных животных. До и после моделирования ХР у животных были определены уровни лизоцима, slgA и популяционный уровень лактобацилл и золотистого стафилококка (табл. 1).

Таблица 1

Показатели противoinфекционной резистентности слизистых оболочек носа у кролей до и после моделирования ХР (M±m)

Группы животных	Средние показатели противoinфекционной резистентности		
	Степень заселения лактобациллами, lg КОЕ/г	Уровень лизоцима, мкг/мл	Уровень sIgA, мг/мл
До моделирования (n=26)	4,4±0,8	16,9±3,6	2,42±0,4
После моделирования (n=23)	1,3±0,6*	4,3±0,6*	1,32±0,3**

Примечание: \* – p < 0,01 по сравнению с группой животных до моделирования; \*\* – p < 0,05 по сравнению с группой животных до моделирования.

Как видно из таблицы 1, после моделирования ХР стафилококкового генеза у животных популяционный уровень лактобацилл в среднем снижался в 3,4 раза (p < 0,01), уровень лизоцима – в 3,9 раза (p < 0,01), уровень sIgA – в 1,8 раза (p < 0,05).

После микробиологического подтверждения развития ХР стафилококкового генеза животные были распределены на следующие группы: I группа (n=5) кроликов, которым в течение 14 суток трижды в сутки закапывали в нос 4 % водный раствор эритромицина (АБ); II группа (n=5) кроликов, которым в течение 14 суток трижды в сутки закапывали в нос по 0,1 мл адгезинов *S. aureus* (Ag); III группа (n=5) кроликов, которым в течение 14 суток трижды в сутки закапывали в нос по 0,1 мл суспензии, состоящей из клеток лактобацилл (Lac) на физиологическом рас-

творе (оптическая плотность – 3 единицы по шкале McFarland); IV группа (n=5) кроликов, которым в течение 14 суток трижды в сутки закапывали в нос по 0,1 мл композиции, состоящей из клеток лактобацилл на физиологическом растворе (оптическая плотность – 3 единицы по шкале McFarland) и адгезинов *S. aureus*, в соотношении 1:1 (Ag+Lac); V группа (n=3) кроликов – контроль носительства – в течение 14 суток животным трижды в сутки закапывали в нос по 0,1 мл физиологического раствора (К) и VI группа – интактные животные (И, n=3). После чего через 1, 7, 14 и 30 суток проводили обследования животных с определением популяционного уровня *S. aureus* и *Lactobacillus* spp. на слизистой носа, а также показателей местного иммунитета – лизоцима и sIgA (табл. 2, 3).

Таблица 2

Результаты микробиологических исследований популяционного уровня *S. aureus* (С) и *Lactobacillus* spp. (Л) на слизистой носа животных после санации (M±m)

Группа животных	Степень заселения поверхности слизистых оболочек носа опытных животных (lg КОЕ/г) через							
	1 сутки		7 суток		14 суток		30 суток	
	С	Л	С	Л	С	Л	С	Л
I (АБ)	0,6±0,6**	0,3±0,3	1,8±0,9**	0,6±0,6	2,7±0,9*	0,6±0,6	3,4±1,1*	1,2±0,6
II (Ag)	1,8±0,9**	0,6±0,6	0,9±0,6**	1,8±0,9	0,6±0,6**	2,7±0,6*	0±0**	3,2±0,3*
III (Lac)	0,6±0,6**	1,8±0,3*	0,6±0,6**	2,1±0,3*	0,3±0,3**	3,2±0,3**	0±0**	4,2±0,6**
IV (Ag+Lac)	0,3±0,3**	2,1±0,3*	0,3±0,3**	3,2±0,6*	0±0**	3,6±0,3**	0±0**	4,4±0,6**
V (К)	5,3±0,4	0,3±0,3	5,2±0,4	0,3±0,3	5,3±0,4	0,3±0,3	5,1±0,4	0,6±0,6
VI (И)	0±0	4,2±0,8	0±0	4,4±0,6	0±0	4,4±0,8	0±0	4,4±0,6

Примечание: \* – p < 0,05 по сравнению с группой животных V (К); \*\* – p < 0,01 по сравнению с группой животных V (К).

Таблица 3

Результаты исследований уровней лизоцима (Лиз) и секреторного иммуноглобулина А (sIgA) у животных после санации (M±m)

Группа животных	Средние показатели лизоцима (мкг/мл) и sIgA (мг/мл) через							
	1 сутки		7 суток		14 суток		30 суток	
	Лиз	sIgA	Лиз	sIgA	Лиз	sIgA	Лиз	sIgA
I (АБ)	6,9±1,2*	1,21±0,4	7,7±0,9**	1,91±0,4	9,3±1,1**	2,12±0,6	11,2±0,9**	2,2±0,6*
II (Ag)	6,8±0,9*	1,2±0,3	7,9±0,6**	1,8±0,9	9,6±0,6**	2,1±0,3	12,1±0,9**	2,1±0,3
III (Lac)	6,9±0,6*	1,5±0,3	8,6±0,9**	2,1±0,3	10,3±0,6**	2,2±0,3*	14,3±1,9**	2,3±0,3
IV (Ag+Lac)	7,3±0,6**	1,8±0,3	9,3±0,6**	2,2±0,3	12,4±0,9**	2,4±0,3*	16,7±2,1**	2,6±0,3*
V (К)	4,3±0,4	1,23±0,3	4,2±0,4	1,2±0,3	4,3±0,4	1,3±0,3	4,7±0,6	1,6±0,4
VI (И)	16,9±3,6	2,41±0,6	17,2±3,2	2,42±0,8	17,1±3,4	2,4±0,8	17,3±3,6	2,42±0,8

Примечание: \* – p < 0,05 по сравнению с группой животных V (К); \*\* – p < 0,01 по сравнению с группой животных V (К).

Прежде всего укажем на то, что достоверных изменений уровней изучаемых показателей у интактных животных и животных группы контроля на протяжении всего наблюдения не выявлено.

Установлено, что санация кроликов антибиотиком не приводила к полной эрадикации стафилококка. Обследование животных этой подгруппы через 1, 7, 14 и 30 суток после санации установило, что *S. aureus* высевался из носовых ходов всех животных в количестве 0,6–4,5 lg КОЕ/г. Это ниже в среднем в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты могут быть связаны с персистенцией возбудителя в более глубоких слоях слизистой оболочки носовых ходов и последующим его развитием в связи с отсутствием агента негативного воздействия (антибиотика). Популяционный уровень лактобацилл на слизистой носа у кроликов данной группы достоверно не отличался от аналогичных показателей контрольной группы и составил 1,2–0,3 lg КОЕ/г. Уровень лизоцима составил 5,7–12,1 мкг/мл, а уровень sIgA – 0,9–2,4 мг/мл, что указывает на общее снижение противомикробной резистентности слизистых оболочек носа. Однако показатели резистентности слизистых оболочек (лизоцим и sIgA) в среднем были выше соответственно в 2,0 ( $p < 0,05$ ) и 1,1 раза ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой.

Санация кроликов адгезинами *S. aureus* приводила к постепенной эрадикации *S. aureus*. Обследование животных этой группы установило присутствие *S. aureus* на слизистой носа в количестве 0,3–1,5 lg КОЕ/г на 7 сутки и в количестве 0,3–0,9 lg КОЕ/г на 14 сутки. На 30 сутки *S. aureus* не высевался. В среднем популяционный уровень *S. aureus* снизился в 3,1 раза ( $p < 0,01$ ), тогда как популяционный уровень лактобацилл достоверно повысился в среднем в 4,5 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой. Уровень лизоцима в среднем вырос в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Что касается sIgA, то повышение его уровня носило тенденцию и было не достоверно ( $p > 0,05$ ). Однако по сравнению с первыми сутками после санации популяционный уровень лактобацилл на слизистой оболочке носа у кроликов данной группы составил на 30 сутки 2,9–3,5 lg КОЕ/г, уровень лизоцима увеличился в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), уровень sIgA – в 1,75 раза ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о постепенном восстановлении противомикробной резистентности слизистой носа.

Санация кроликов суспензией лактобацилл также приводила к постепенной эрадикации *S. aureus*. Обследование слизистых оболочек носа животных этой группы через 1, 7, 14 и 30 суток после санации установило присутствие *S. aureus* в количестве 0,3–0,9 lg КОЕ/г у животных на 7 сутки и в количестве 0–0,3 lg КОЕ/г на 14 сутки. На 30 сутки *S. aureus* не высевался. К 30 суткам у животных этой группы популяционный уровень лактобацилл на слизистой носа в

среднем увеличивался в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ), уровень лизоцима – в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), уровень sIgA – в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с первыми сутками. В этой группе животных популяционный уровень *S. aureus* в среднем снизился в 6,9 раза ( $p < 0,01$ ), тогда как популяционный уровень лактобацилл достоверно повысился в 7,5 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой. Показатели резистентности слизистых оболочек были выше для лизоцима в среднем в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), а для sIgA – в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. По нашему мнению, это может быть связано с активным заселением лактобациллами данной экологической ниши и продукцией ими биологически активных веществ, которые ингибировали рост и развитие стафилококков, а также стимулировали развитие собственной нормофлоры, которая, в свою очередь, способствовала восстановлению противомикробной резистентности слизистых оболочек носа.

Санация кроликов композицией, состоящей из адгезинов и суспензии лактобацилл в соотношении 1:1, приводила к полной эрадикации *S. aureus*. Обследование слизистой оболочки носа животных этой группы уже через 7 суток показало присутствие незначительного количества *S. aureus* – 0–0,3 lg КОЕ/г. Через 14 и 30 суток после санации данной композицией *S. aureus* не выделялся. У животных этой группы на 30 сутки популяционный уровень лактобацилл на слизистой носа увеличивался в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), уровень лизоцима – в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ), уровень sIgA – в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с первыми сутками. Таким образом, в группе животных, которым проводили санацию композицией, состоящей из адгезинов и суспензии лактобацилл, уже на 14 сутки после санации происходила полная эрадикация *S. aureus* с постепенной нормализацией противомикробной резистентности слизистых оболочек носа. Анализ данных этой группы показал, что по сравнению с группой контроля популяционный уровень *S. aureus* снижался в среднем в 34,8 раза ( $p < 0,01$ ), тогда как популяционный уровень лактобацилл возрастал в среднем в 8,9 раза ( $p < 0,01$ ). Также в этой группе наблюдалось достоверное повышение уровней лизоцима в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ) и sIgA – в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о нормализации противомикробной резистентности слизистой оболочки носа и восстановлении её нормофлоры.

**Заключение.** Полученные результаты указывают на необходимость целенаправленного поиска и разработки новых иммунобиологических препаратов, которые смогут принимать активное участие в формировании противомикробной резистентности слизистых оболочек верхних дыхательных путей, подавлять колонизационные свойства возбудителей и будут безопасными для человека.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

#### Литература/References

1. Пономаренко С. В. Микробиологические аспекты стафилококковой инфекции на современном этапе (обзор литературы). *Аннaли Мечниковского института*. 2013;3:13-17. [Ponomarenko S. V. Microbiological aspects of Staphylococcal infections today (Literary review). *Annali Mechnikovskogo institutu*. – *Annals of Mechnikov Institute*. 2013;3:13-17. (In Russ.)].
2. Chen B., Dai X., He B., Pan K., Li H. [et al.]. Differences in *Staphylococcus aureus* nasal carriage and molecular characteristics among community residents and healthcare

- workers at Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Southern China. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15(1):15:303. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1032-7>
3. Colburn N. E., Cadnum J., Flannery E., Chang S. Perception vs Reality: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage Among Healthcare Workers at a Veterans Affairs Medical Center. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2016;37(1):110-112. <https://doi.org/10.1017/ice.2015.242>
4. Drilling A., Coombs G. W., Tan Hui-leen, Pearson J. C., Boase S. [et al.]. Cousins, siblings, or copies: the genomics

- of recurrent *Staphylococcus aureus* infections in chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2014;4(12):953-960. <https://doi.org/10.1002/alr.21423>
5. Egyir B., Guardabassi L., Nielsen S. S., Larsen J. Prevalence of nasal carriage and diversity of *Staphylococcus aureus* among inpatients and hospital staff at Korle Bu Teaching Hospital, Ghana. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2013;1(4):189-193. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2013.05.006>
  6. Рузін Г. П., Чирок О. І., Калініченко С. С. Цитокиновий статус пацієнтів молодого віку з переломами нижньої щелепи при диференційованому застосуванні антибактеріальної терапії. *Проблеми екології та медицини*. 2013;17(5-6):56-62. [Ruzin G., Chyryk O., Kalinichenko S. Cytokine profile in young patients with mandibular fractures not treated with antibiotic therapy. *Problems of ecology and medicine*. 2013;17(5-6):56-62. (In Ukrainian)].
  7. Manee Hans, Sklyar N. I., Kalinichenko S. V., Markovich I. G. The use bacterial lysates in the complex treatment of patients with chronic decompensated tonsillitis. *Annals of Mechnikov's Institute*. 2017;4:46-52. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1133777>
  8. Ханс Мані, Калініченко С. В., Скляр Н. І., Дубініна Н. В. Імунологічні показники у хворих на хронічний тонзиліт при лікуванні традиційними методами та з застосуванням високоенергетичного лазера. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018;1(142):209-212. [Manee Hans, Kalinichenko S. V., Sklyar N. I., Dubinina N. Immunological indicators in patients with chronic tonsillitis following treatment by traditional methods and using high-energy. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2018;1(142):209-212. (In Ukrainian)]. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-209-212>
  9. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Publication date: 27 February 2017 Languages: English. Available at: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>
  10. Калініченко С. В. Зміна адгезивної активності мікроорганізмів під впливом дифтерійного екзотоксину. *Вісник проблем біології і медицини*. 2008;3:82-85. [Kalinichenko S. V. The changing of adhesive activity of microorganisms under influence of diphtheria toxin. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2008;3:82-85. (In Ukrainian)].
  11. Єлісеєва І. В., Бабич Є. М., Білозерський В. І., Ждмарова Л. А., Колпак С. А. Вплив експериментальних бактеріальних препаратів збудника дифтерії, одержаних за допомогою фізичних чинників, на адгезію тест-штамів *S. diphtheriae*. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016;4(1:133):264-268. [Yelyseyeva I. V., Babych Ye. M., Belozersky V. I., Zhdamarova L. A., Kolpak S. A. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2016;4(1:133):264-268. (In Ukrainian)].
  12. Ozen M., Kocabas Sandal G., Dinleyici E. C. Probiotics for the prevention of pediatric upper respiratory tract infections: a systematic review. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015;15(1):9-20. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.980233>
  13. Tapiovaara L., Pitkaranta A., Korpela R. Probiotics and the upper respiratory tract – a review. *Pediatric Infectious Diseases*. 2016;1(3:19):1-7. <https://doi.org/10.4172/PIDO.100019>
  14. Liu S., Hu P., Du X., Zhou T., Pei X. Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Pediatrics*. 2013;50(4):377-381.
  15. Shah M. M., Saio M., Yamashita H., Tanaka H., Takami T. [et al.]. Lactobacillus acidophilus strain L-92 induces CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells and suppresses allergic contact dermatitis. *Biological and pharmaceutical bulletin*. 2012;35(4):12-616. <https://doi.org/10.1248/bpb.35.612>
  16. Lazarenko L., Babenko L., Shynkarenko-Sichel L., Pidgorskyi V., Mokrozub V. [et al.]. Antagonistic action of lactobacilli and bifidobacteria in relation to *Staphylococcus aureus* and their influence on the immune response in cases of intravaginal *Staphylococcosis* in mice. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2012;4(2):78-89. <https://doi.org/10.1007/s12602-012-9093-z>
  17. Mokrozub V. V. Antistaphylococcal action of lacto- and bifidobacteria and interleukin-2. *Мікробіологічний журнал. – J. Microbiology*. 2013;75(6):17-21.
  18. Гайдышев, И. П. Решение научных и инженерных задач средствами Excel, VBA и C/C++. СПб: БХВ-Петербург, 2004. [Gajdyshv I. P. Reshenie nauchnyh i inzhenernyh zadach sredstvami Excel, VBA i S/S++. SPb.: «BHV-Peterburg», 2004. (In Russ.)].
  19. Калініченко С. В., Коротких О. О., Антушева Т. І. Протинфекційна резистентність слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016;4(1):269-273. [Kalinichenko S. V., Korotkykh O. O., Antusheva T. I. Anti-infective resistance of the mucous membranes of the upper respiratory tract. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2016;4(1):269-273. (In Ukrainian)].
  20. Manee H., Korotkykh O., Kalinichenko S., Antushev T., Dubinina N. Chronic rhinitis and chronic tonsillitis of staphylococcal genesis in rabbits as laboratory animal model for experimental research. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci*. 2018;31(3):140-143. <https://doi.org/10.1515/cipms-2018-0027>

## Сведения об авторе

Калиниченко Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией, доцент биологического факультета; тел.: +380509487845; e-mail: [kalinichenko.sv79@gmail.com](mailto:kalinichenko.sv79@gmail.com)