

CANDIDA SPP. И МИКРОБОЦЕНОЗ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ФОРМОЙ КАРИЕСА

¹Кузьмина Д.А. (доцент кафедры)*,

²Новикова В.П. (профессор кафедры),

³Шабашова Н.В. (профессор кафедры),

⁴Оришак Е.А. (доцент кафедры)

¹ кафедра терапевтической стоматологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования; ² кафедра пропедевтики детских болезней с курсом ухода за детьми Санкт-Петербургской государственной педиатрической академии; ³ кафедра клинической микологии, иммунологии и аллергологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования; ⁴ кафедра микробиологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, Россия

© Коллектив авторов, 2011

Нарушение микробоценоза полости рта в виде избыточного роста условно-патогенных микроорганизмов отмечали у всех детей с декомпенсированной формой кариеса. У них чаще наблюдали переход в доминирующую группу микроорганизмов дрожжеподобных грибов рода Candida (58%, $p < 0,05$). При этом у 91,9% грибов ($p < 0,001$) отмечали усиление антилизоцимной активности (АЛА), что расценивали как один из факторов патогенности.

Ключевые слова: декомпенсированная форма кариеса, иммуномодулятор Гепон, *Candida* spp., микробоценоз полости рта

CANDIDA SPP. AND MICROBOCENOSIS OF ORAL CAVITY IN CHILDREN WITH CARIES DECOMPENSATIO

¹Kuzmina D.A. (assistant professor of the chair),

²Novikova V.P. (professor of the chair),

³Shabashova N.V. (professor of the chair),

⁴Orishak E.A. (assistant professor of the chair)

¹ chair of therapeutical dentistry department of Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education;

² chair of propaedeutics of childhood diseases with a course of children care of State Pediatric Medical academy; ³ chair of clinical mycology, immunology and allergology of Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education;

⁴ chair of microbiology of Saint-Petersburg Mechnikov's State Medical Academy, Russia

© Collective of authors, 2011

Disturbance in oral cavity microbiocenosis in the form of superfluous growth of conditionally-pathogenic microorganisms was

* Контактное лицо: Кузьмина Диана Алексеевна
Тел.: (812) 583-17-62

marked at all children with caries decompensation. By this more often than in group of children with caries decompensation, transition in dominating Candida group (58%, $p < 0,05$) took place. Thus at 91,9% of Candida spp. strengthening antilysozyme activity is noted, that is regarded, as one of pathogenic factors.

Key words: *Candida* spp., caries decompensation, immunomodulator Gepon, oral cavity microbiocenosis

ВВЕДЕНИЕ

Полость рта, ее слизистая оболочка и лимфоидный аппарат играют уникальную роль во взаимодействии организма человека с окружающим его миром микробов [1, 2]. Нормобиота полости рта участвует в переваривании пищи, в синтезе витаминов, оказывает позитивное воздействие на иммунную систему человека, является мощным антагонистом патогенной биоты [3-6]. В то же время, некоторые микроорганизмы (стрептококки, палочковидные лактобактерии, лептотрихии) продуцируют кислоты, которые оказывают разрушающее действие на твердые ткани зуба, способствуют накоплению в зубной бляшке иммуносупрессоров, оказывающих токсическое действие на ткани десны, а также способны к инвазии с последующим развитием воспалительных заболеваний тканей пародонта [3,7-10]. Симбиотическая микробиота полости рта человека представляет собой своеобразный камертон, чутко реагирующий на соматическое состояние, уровень стресса и, даже, на строение индивидуума. Резидентная бактериобиота полости рта образует довольно сложную экосистему, складывающуюся с первых минут жизни ребенка [1, 2]. Количество и видовой состав микробиоты полости рта в норме мало варьируют благодаря стабилизирующему воздействию защитных приспособлений организма и взаимному влиянию микробных видов. Существующие индивидуальные колебания в качественном и количественном составе зависят от возраста, общего состояния здоровья индивидуума, гормонального фона, диеты, гигиенических навыков, резистентности слизистой оболочки, наличия патологических процессов в зубах и деснах. При планировании профилактических программ необходима детальная характеристика микроорганизмов, населяющих полость рта, знание их взаимоотношений между собой и организмом человека, а также признаков их патогенности [4]. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучения показателей микробоценоза полости рта при различной интенсивности стоматологической патологии.

Цель исследования – изучить содержание *Candida* spp. в биотопе ротовой полости у детей с декомпенсированной формой кариеса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Микробиологическое исследование ротовой жидкости, изучение адгезии микроорганизмов к букальному эпителию и определение антилизоцимной активности микробов проводили у 80 детей в возрасте 12-15 лет (средний возраст – $13,4 \pm 1,6$ лет). С учетом степени тяжести кариеса пациенты были рас-

пределены на 3 группы: интактные (без кариеса) – 20 человек, с компенсированной формой – 20 чел., с декомпенсированной формой кариеса) – 40 чел., однородные по возрастно-половым характеристикам.

У пациентов с декомпенсированной формой кариеса микробоценоз корректировали монотерапией иммуномодулятором «Гепон» по схеме: местная трехкратная обработка полости рта 1 мг «Гепона» в 5 мл физиологического раствора через 2-3 дня [11, 12]. Через 21 день повторно забирали материал. Во всех пробах выполняли микробиологический анализ, с параллельным исследованием антилизоцимной активности микробиоты и определением адгезивной способности микроорганизмов.

Иммуномодулятор «Гепон» в последние годы активно используют в стоматологии [11]. Он легко всасывается слизистыми оболочками; изменяя спектр синтезируемых клетками цитокинов, повышает функциональную активность клеток человека и способность тканей к защите от инфекции и регенерации [13]. Увеличивая активность клеток иммунной системы, «Гепон» индуцирует выработку α -, β -, γ -интерферонов, активирует нейтрофилы, гранулоциты, привлекает моноциты (макрофаги) в зону воспаления, усиливает синтез антител. У больных с ослабленным иммунитетом «Гепон» частично или полностью восстанавливает количество клеток в истощенных популяциях лейкоцитов и лимфоцитов, повышает ослабленные функции отдельных звеньев иммунитета и иммунной системы в целом.

Микробиологическое исследование выполняли в бактериологической лаборатории СПбГМА им. И.И. Мечникова. Материалом для изучения микробиоты ротовой полости являлось содержимое зубного налета. Забор материала для микробиологического исследования осуществляли стандартным методом. Для выделения микроорганизмов (аэробных и анаэробных бактерий, грибов) использовали тест-систему «La Chema» фирмы «Pliva» (Брно, Чехия), в основу которой включен биохимический метод идентификации.

Определение адгезивной способности микроорганизмов к буккальному эпителию. Для изучения адгезивной активности в пробирку вносили 800 мкл суспензии буккальных эпителиальных клеток и 600 мкл суспензии бактерий определенного вида. Содержимое пробирок тщательно перемешивали и инкубировали в течение 2-х часов при 37 °С. После инкубации неадсорбированные бактериальные клетки удаляли путем двукратного отмывания центрифугированием (1000 об./мин. в течение 3 мин.). Из осадка готовили мазки, которые после фиксации окрашивали метиленовым синим. При микроскопии препарата подсчитывали количество бактериальных клеток, прикрепившихся к поверхности каждой эпителиальной клетки. В каждом препарате анализировали не менее 50 клеток. При обработке результатов определяли среднеарифметическое число микроорганизмов на поверхности одного эпителиоцита.

Интенсивность адгезии микроорганизмов оценивали в баллах: до 30 адгезированных клеток – 1 балл, от 31 до 60 – 2 балла, от 61 до 90 – 3 балла, от 91 до 120 – 4 балла, более 121 – 5 баллов. При количестве адгезированных микроорганизмов в 1-2 балла определяли низкую степень адгезии, в 3 балла – среднюю степень, 4-5 – высокую [14].

Определение антилизоцимной активности осуществляли с применением одинаковой концентрации лизоцима для всех тестируемых культур – 1 мкг/мл питательной среды [15, 16]. Первоначальную оценку проводили с использованием двух приемов: 1) роста живого микрококка на поверхности культур с антилизоцимной активностью на агаре с лизоцимом, 2) с использованием убитого микрококка по образованию зоны помутнения вокруг культур с антилизоцимной активностью на агаре с лизоцимом.

1 этап. Приготовление питательных сред с концентрацией лизоцима 1 мкг/мл питательной среды.

2 этап. Посев исследуемых культур на поверхность питательной среды штампом-репликатором. Инкубация при 37 °С в течение 24 часов.

3 этап. Убивка выросших культур хлороформом.

Посев на поверхность убитых культур *Micrococcus lysodeicticus*. Посев проводили методом двухслойного агара. Культуру микрококка смешивали с расплавленным и остуженным агаром из расчета 0,1 мл суточной бульонной культуры микрококка на 2 мл питательной среды. Инкубировали 24 часа при 37 °С.

4. Учет результатов по наличию роста желтых микроколоний на поверхности штаммов при использовании живой суточной культуры и по наличию зоны опалесценции вокруг колоний при использовании прогретой на водяной бане культуры микрококка.

В первом эксперименте учет результатов по наличию роста живого микрококка оказался более удобным и результативным, поэтому дальнейшие эксперименты проводили только с использованием этой методики.

При оценке препарата «Гепон» сроки исследования удлинялись на сутки, так как суспензию микроорганизмов оставляли взаимодействовать с данным препаратом. Смешивали равные объемы препарата и тестируемых штаммов, затем исследовали по схеме, начиная с первого этапа.

Полученные результаты обрабатывали с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Соответствие статистического распределения эмпирических показателей теоретическому нормальному распределению Гаусса выполняли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. При малых объемах выборок распределение оценивали как близкое к нормальному при приблизительном равенстве среднего арифметического и медианы, симметричности минимальных и максимальных значений относительно среднего значения и при условии, что коэффициенты асимметрии и эксцесса по абсолютной величине значительно не превышали 2.

Таблица 1

Характеристика микробоценоза полости рта у больных с разным клиническим течением кариеса (% , n=80)

Вид микроорганизмов	Степень интенсивности кариеса		
	Интактные больные (n=20)	Больные с компенсированной формой (n=20)	Больные с декомпенсированной формой (n=40)
<i>S. aureus</i>	18,4	23,5**	52,1*
<i>S. epidermidis</i>	52,6	24,2**	65,3
<i>S. saprophyticus</i>	9,1	19,8**	27,8*
<i>S. haemolyticus</i>	0,4	13,5**	18,4*
<i>S. salivarius, sanguis</i>	86,4	46,2**	17,4*
<i>S. mutans</i>	9,1	36,4**	51,6*
<i>S. mitis</i>	14,8	12,5	0,3*
<i>Lactobacillus spp.</i>	43,8	57,8**	84,8*
<i>E. faecalis</i> с генами патогенности	0,1	3,6**	12,4*
<i>E. faecalis</i> без генов патогенности	1,5	5,6**	10,2*
<i>Actinomyces spp.</i>	2,4	6,5**	12,8*
<i>Klebsiella ozaenae</i>	0,2	13,5**	18,4*
<i>E. coli</i>	0	12,4**	11,4*
<i>Candida spp.</i>	12	37,5**	58*

Примечание: различия значимы ($p < 0,001$) при сравнении с показателями у обследованных: * – интактной группы с декомпенсированной формой; ** – интактной группы с компенсированной формой кариеса.

Что же касается количественных показателей высеваемости микроорганизмов из полости рта – здесь также, наряду с увеличением частоты обнаружения, отмечали существенное возрастание титров микробных клеток (табл. 2).

Таблица 2

Количественный состав микробиоты зубного налета у детей с разной степенью интенсивности кариеса (n=80)

Вид микробиоты	Количество микроорганизмов в 1 г содержимого зубного налета, lg КОЕ/г			
	Нормативные показатели	Интактные больные (n=20)	Больные с компенсированной формой (n=20)	Больные с декомпенсированной формой (n=40)
<i>Lactobacillus spp.</i>	не более 3-4	3,01±0,12	3,61±0,10*	6,99±0,20***
<i>Staphylococcus aureus</i>	не более 3-4	2,54±0,08	4,26±0,51*	7,93±1,75***
<i>S. epidermidis, saprophyticus</i>	не более 3-4	2,86±0,06	3,17±0,71	5,24±0,15***
<i>S. salivarius</i>	не менее 5-7	7,98±0,06	5,94±0,15*	2,75±0,12***
<i>S. sanguis</i>	не более 5-7	7,01±0,71	5,21±0,85	3,32±0,09***
<i>S. mutans</i>	не более 5-7	3,21±0,12	4,81±0,17*	8,31±0,16***
<i>S. haemolyticus</i>	отсутствие	0	0,81±0,05	2,34±0,51^
Энтерококки с типичными свойствами	не более 1-2	1,01±0,05	0,91±0,01	4,13±0,10***
Энтерококки с измененными свойствами	отсутствие	0	0,01±0,00	2,85±0,12^
<i>Klebsiella</i>	отсутствие	0	0,03±0,00	3,08±0,13^
<i>Actinomyces spp.</i>		2,17±0,06	2,94±0,06*	4,6±0,08***
<i>Candida spp.</i>	не более 2-3	1,14±0,01	3,17±0,09*	5,15±0,61***

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$; парное сравнение групп – критерий Стьюдента; различия значимы ($p < 0,017$) при сравнении с показателями у обследованных: * – интактной группы; ** – с компенсированной формой кариеса; ^ – расчет статистических показателей не проводили в виду малого объема одной из выборок.

Все изменения микробоценоза оказались однона-

Методы описательной статистики количественных признаков включали оценку среднего арифметического (M), среднего квадратического отклонения (s) для признаков, имеющих нормальное распределение, медианы и интерквартильного размаха – в остальных случаях, а также распределение частот для качественных признаков. Для оценки межгрупповых различий показателей, имеющих нормальное распределение, применяли однофакторный дисперсионный анализ по методу Фишера и критерий Стьюдента t . При сравнении частотных величин использовали критерий Пирсона χ^2 и точный метод Фишера.

Динамику исследуемых количественных показателей на фоне применяемой терапии оценивали с помощью парных тестов (Стьюдента и Вилкоксона). При визуализации данных динамического наблюдения по оси ординат наносили величину $D\%$, равную отношению абсолютного изменения показателя за исследуемый период к исходному значению показателя, умноженному на 100%.

Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Для устранения эффекта «множественных сравнений» при сопоставлении трех групп критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,017 с учетом поправки Бонферрони.

Данные исследования были подвергнуты обработке на ПК с использованием стандартного пакета программ «STATISTICA» v. 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение микробоценоза полости рта в виде избыточного роста условно-патогенных бактерий отмечали у всех детей с декомпенсированной и компенсированной формами кариеса.

При анализе видового состава микробиоты обнаружили достоверно более высокую частоту высева *S. aureus*: при компенсированной форме – 23,5% и при декомпенсированной форме – 52,1% ($p < 0,001$), уменьшение доминирования *S. salivarius*, *S. sanguis* – 46,2% и 17,4% соответственно ($p < 0,001$). У 13,5% пациентов с компенсированной и у 18,4% с декомпенсированной формой выявили *S. haemolyticus*. Лактобактерии были выделены у 57,8% детей с компенсированной и у 84,8% – с декомпенсированной формой, *S. mutans* – у 36,4% и 51,6% соответственно ($p < 0,001$). Доля *Actinomyces spp.* возросла в 2,5 раза при компенсированной и в 5,3 раза – при декомпенсированной формах кариеса. При декомпенсированной форме чаще наблюдали переход в доминирующую группу микроорганизмов *Candida spp.* и семейства *Enterobacteriaceae*. Микроорганизмы кишечной группы представлены *E. coli*, *Klebsiella ozaenae*, а также *E. faecalis*, обладающих 2 или 3 генами патогенности (табл.1).

правленными при обеих формах кариеса, однако при декомпенсированной они были более выражены.

При использовании статистического анализа (коэффициента корреляции Пирсона) обнаружили существование в биоценозе синергизма между *S. aureus* и *Candida albicans* при компенсированной и декомпенсированной формах кариеса ($r_1=0,71$ и $r_2=0,84$).

Условно-патогенные бактерии, вегетирующие в микробиоте ротовой полости больных с кариесом, располагают разнообразными секретирующимися субстанциями, направленными на инактивацию механизмов клеточной и гуморальной защиты организма, одним из которых является способность деградировать лизоцим – антилизозимная активность (АЛА).

У штаммов *S. aureus* способность инактивировать лизоцим выявляли в 64,6% случаях у лиц с компенсированной и в 100% случаях – с декомпенсированной формой кариеса, а у *Candida* spp. – в 82,4% и 91,9% соответственно ($p<0,001$), (табл. 3, 4).

Таблица 3

Показатели антилизозимной активности *S. aureus* в зависимости от степени интенсивности кариеса (% , n=80)

Антилизозимная активность	Интakтные больные (n=20)	Больные с компенсированной формой (n=20)	Больные с декомпенсированной формой (n=40)
Отсутствует АЛА	96,9%	35,4%	0%
Низкая АЛА(+)	3,1%	1,2%	9,4%
Средняя АЛА(++)	0%	7,6%	13,8%
Высокая АЛА(+++)	0%	55,8%	76,8%
Итого	100%	100%	100%

Таблица 4

Показатели антилизозимной активности *Candida* spp. в зависимости от степени интенсивности кариеса (% , n=80)

Антилизозимная активность	Интakтные больные (n=20)	Больные с компенсированной формой (n=20)	Больные с декомпенсированной формой (n=40)
Отсутствует АЛА	86,6%	17,6%	8,1%
Низкая АЛА(+)	1%	5,8%	2,6%
Средняя АЛА(++)	0%	0%	5,1%
Высокая АЛА(+++)	12,4%	76,6%	84,2%
Итого	100%	100%	100%

По-видимому, условно-патогенные бактерии, присутствие которых возрастает в составе микробиоты ротовой полости при кариесе, наращивают АЛА, и она может быть фактором, способствующим утяжелению самого кариозного процесса.

Биоценоз ротовой полости имеет практическое значение, так как именно по его изменению можно судить о выраженности кариозного процесса.

Известно, что уменьшить количество условно-патогенных микроорганизмов в полости рта можно при использовании химических веществ, например, хлоргексидина, триклозана, входящих в основу ополаскивателей и зубных паст [17].

Между тем, данный подход можно считать дискуссионным, так как известно, что иммунный ответ инициируется при адгезии бактерий к СОПР, а постоянное употребление данных средств приводит к снижению хоуминг-эффекта и, как следствие, сниже-

нию местного и общего иммунитета. В связи с этим более перспективным можно считать местное применение препаратов, повышающих функциональную активность клеток человека, и способность тканей к защите от инфекции и регенерации, увеличивающих активность клеток иммунной системы, индуцирующих выработку α -, β -, γ -интерферонов, активирующих нейтрофильные гранулоциты, привлекающих моноциты (макрофаги) в зону воспаления, усиливающих синтез антител, выработку антимикробных пептидов (АМП).

Коррекцию микробиоценоза у пациентов с декомпенсированной формой кариеса впервые, помимо лечения кариеса, осуществляли для восстановления микробиоты полости рта монотерапией иммуномодулятором «Гепон». Схема лечения: местная трехкратная обработка полости рта 1 мг «Гепона» в 5 мл физиологического раствора через 2-3 дня.

После лечения «Гепоном» изменяется состав микробиоты полости рта, увеличивается количество нормобионтов, уменьшается количество условно-патогенных микроорганизмов, исчезает несвойственная для данного биотопа кишечная микробиота (Рис. 1).

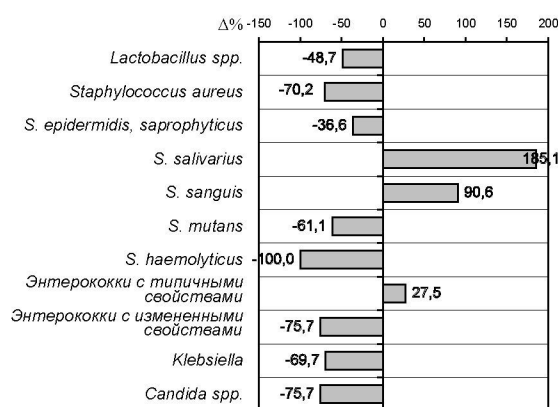


Рис. 1. Изменение состава микробиоты полости рта у детей с декомпенсированной формой кариеса до и после проведенного лечения (% от исходного уровня)

Одновременно происходит уменьшение штаммов, обладающих высокой и средней АЛА у всех микроорганизмов ($p<0,001$), что указывает на активацию механизмов противомикробной и противогрибковой защиты (Рис. 2).

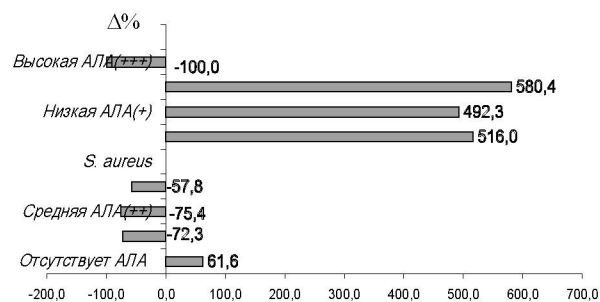


Рис. 2. Изменение антилизозимной активности *S. aureus* и *Candida* spp. у детей с декомпенсированной формой кариеса до и после проведенного лечения (% от исходного уровня)

Данные изменения мы связываем с увеличением адгезивной способности микроорганизмов (Рис.3) на фоне применения иммуномодулятора «Гепон» и, как следствие, активизации хоуминг-эффекта.

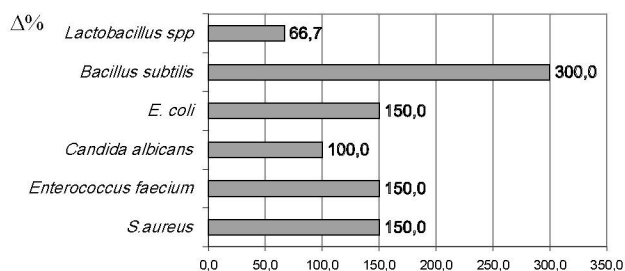


Рис. 3. Изменение адгезивной способности микроорганизмов у детей с декомпенсированной формой кариеса до и после проведенного лечения (% от исходного уровня)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисбиотические изменения в полости рта выявляли у 100% обследованных детей с разной степенью интенсивности кариеса, что сопровождалось появлением условно-патогенных микроорганизмов, в том числе количественным увеличением *Candida albicans* и штаммов с высокой антилизоцимной активностью, особенно при декомпенсированной форме.

Применение локально действующего иммуномодулятора «Гепон» оказывает антимикробный и антимикотический эффекты: ингибирует размножение и ферментативную активность условно-патогенных микроорганизмов (включая *Candida spp.*), увеличивает адгезивную способность микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов А.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001. – 736 с.
2. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. – М.: Медицина, 1991. – 301 с.
3. Левин Н.Я., Нейзберг Д.М. Местный иммунитет полости рта больных с генерализованным пародонтитом // Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России. – М., 2000. – С. 221-223.
4. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний // Стоматология для всех. – 1998. – №3. – С. 22-24.
5. Sinclair P.M., Berry C.W., Bennett C.L., Israelson H. Changes in gingiva and gingival flora with bonding and banding // Angle Orthod. – 1987. – Vol.57, № 4. – P. 271-278.
6. Goene R., Wicel A.J., Abbas R. Microbiology in diagnosis and treatment of severe periodontitis // J. Periodontol. – 1990. – Vol. 61, № 1. – P. 61-64.
7. Грудянов А.И., Дмитриева Н.Д., Фоменко Е.В. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 112 с.
8. Михайлова Е.С., Цимбалитов А.В., Шабашова Н.В. и др. Факторы местной иммунореактивности у больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов // Институт стоматологии. – № 1. – 2005. – С. 63-65.
9. Fives-Taylor P., Meyer D., Mintz K. Characteristics of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* invasion of and adhesion to cultured epithelial cells // Adv. Dent. Res. – 1995. – Vol. 9, № 1. – P. 55-62.
10. Loesche W., Grossman N.S. Periodontal disease as a specific, albeit chronic infection: diagnosis and treatment // Clin. Microb. Rev. – 2001. – № 14. – P. 727-752.
11. Михайлова Е.С., Цимбалитов А.В., Шабашова Н.В., Фролова Е.В. Эффективность монотерапии больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов иммуномодулятором «Гепон» // Институт стоматологии. – №1. – 2006. – С. 50-54.
12. Кузьмина Д.А., Шабашова Н.В., Новикова В.П. и др. Микробиоценоз и врожденный иммунитет слизистой оболочки ротовой полости при декомпенсированной форме кариеса до и после лечения иммуномодулятором «Гепон» // Стоматология детского возраста и профилактика. – М.: Поли Медиа Пресс, 2009. – Т. IX, № 4 (31). – С. 16-20.
13. Учайкин В.Ф. Гепон. Отечественный иммуномодулятор с противовоспалительной и противовирусной активностью для детей и взрослых. Пособие для врачей. – М., 2003. – 23 с.
14. Бойцов А.Г., Рищук С.В., Ильясов Ю.Ю., Гречанинова Т.А. Адгезия лактобактерий к клеткам вагинального и buccального эпителия // Вестник СПбГМА им. И.И.Мечникова. – 2004. – Т.4, №5. – С. 191-193.
15. Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я., Малышкин А.П., Немцева Н.В. Метод определения антилизоцимной активности микроорганизмов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1984. – №2. – С. 27-28.
16. Бухарин О.В., Васильев Н.В., Усвятцов Б.Я. Лизоцим микроорганизмов. – Томск: Изд-во Томского университета, 1985. – 214 с.
17. Беленова И.А. Индивидуальная профилактика кариеса у взрослых: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Воронеж, 2010. – 20 с.

Поступила в редакцию журнала 12.01.2011

Рецензент: А.К. Мирзабалаева

