

21. Bakchoul T., Bertrand G., Krautwurst A., Kroll H., Bein G., Sachs U.J. et al. The implementation of surface plasmon resonance technique in monitoring pregnancies with expected fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2013; 53(9): 2078—85.
22. Knight M., Pierce M., Allen D. The incidence and outcomes of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a UK national study using three data sources. *Br. J. Haematol.* 2011; 52: 460—8.
23. Scheffer P., Soussan A., Verhagen O. Noninvasive fetal genotyping of human platelet antigen-1a. *BJOG*. 2011; 118: 1392—5.
24. Butina E.V., Zaytseva G.A., Isaeva N.V., Vaskina E.A., Dokshina I.A. Method for Detection of Platelet Autoantibodies. Patent RF № 2488114; 2013. (in Russian)
25. Butina E.V., Zaytseva G.A., Isaeva N.V. The detection of thrombocytebound IgG in patients with thrombocytopenia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59(10): 23—5. (in Russian)
26. Golovkina L.L. Platelet antigens and their importance in medicine (literature review). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2010; (4): 24—31. (in Russian)
27. Mineeva N.V., Krobinets I.I., Blinov M.N., Kapustin S.I. Platelet antigens and antibodies (literature review). *Onkogematologiya*. 2013; 8(3): 60—8. (in Russian)

Received 12.04.16

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.313-006.04-07:616.31-022

Червинец В.М.¹, Червинец Ю.В.¹, Лебедев С.Н.¹, Беляева Е.А.¹, Трошин А.В.¹, Червинец А.В.¹, Миронов А.Ю.²

АДГЕЗИВНАЯ И АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯЗЫКА

¹ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Тверь;

²ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва, Российская Федерация

Представлены данные о степени адгезии и антагонизма микроорганизмов полости рта больных злокачественными новообразованиями языка. Установлено, что патогенная и условнопатогенная микрофлора обладает в основном высокой и реже средней степенью адгезии, нормальная — средней и низкой; 90% лактобацилл полости рта не проявляют антагонизма в отношении патогенных и условнопатогенных микроорганизмов. Антагонизм энтеробактерий, стафилококков к лактобациллам отсутствует. Стафилококки, в том числе продуцирующие β-лактамазы и метициллинрезистентные, в 95% случаев являются антагонистами стрептококков. Клинические изоляты Candida albicans оказывают антагонистическую активность в отношении 90% лактобацилл, 20% стрептококков.

Ключевые слова: полость рта; рак языка; микрофлора; адгезия; антагонизм.

Для цитирования: Червинец В.М., Червинец Ю.В., Лебедев С.Н., Беляева Е.А., Трошин А.В., Червинец А.В., Миронов А.Ю. Адгезивная и антагонистическая активность микрофлоры полости рта больных злокачественными новообразованиями языка. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (10): 719-722. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-719-722

Tchervinets V.M.¹, Tchervinets Yu.V.¹, Lebedev S.N.¹, Belyaeva E.A.¹, Troshin A.V.¹, Tchervinets A.V.¹, Mironov A.Yu.²

THE ADHESIVE AND ANTAGONISTIC ACTIVITY OF MICROFLORA OF ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS OF TONGUE

¹The Tverskoi state medical university of Minzdrav of Russia, Tver, Russia;

²The G.N. Gabrichevskii Moscow research institute of epidemiology and microbiology of Rospotrebnadzor, 125212 Moscow, Russia

The data concerning the degree of adhesion and antagonism of microorganisms of oral cavity in patients with malignant neoplasms of tongue is presented. it is established that pathogenic and conditionally pathogenic microflora has more mainly high and less infrequent degree of adhesion. the normal microflora has average and low degree of adhesion. About 90% of lactobacilla of oral cavity manifest no antagonism concerning pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms. The antagonism of enterobacteria, staphylococci and lactobacilla is absent. The staphylococci, including producing β-lactamase and methicillin-resistant ones, in 95% of cases are antagonists to streptococci. The clinical isolates Candida albicans show antagonistic activity related to 90% of lactobacilli and 20% of streptococci.

Key words: oral cavity; cancer of tongue; microflora; adhesion; antagonism

For citation: Tchervinets V.M., Tchervinets Yu.V., Lebedev S.N., Belyaeva E.A., Troshin A.V., Tchervinets A.V., Mironov A.Yu. The adhesive and antagonistic activity of microflora of oral cavity in patients with malignant neoplasms of tongue. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (10):719-722 (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-719-722

Для корреспонденции: Червинец Вячеслав Михайлович, д-р мед.наук, проф., зав. каф. микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России, 170100, Тверь, e-mail: chervinets@mail.ru

For correspondence: *Tchervinets V.M.*, doctor of medical sciences, professor, head of the chair of microbiology and virology with course of immunology. e-mail: chervinets@mail.ru

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Financing. *The study had no sponsor support Expression of gratitude.*

Received 01 April 2016
Accepted 15 April 2016

Введение. В полости рта встречаются более 300 видов микроорганизмов. Их количество в слюне достигает 10^9 КОЕ на 1 мл, а соотношение анаэробов и аэробов составляет 10: 1. В соскобах с десны концентрация бактерий может составлять 10^{12} КОЕ на 1 г, при этом указанное выше соотношение сдвигается и становится 1000:1 [1].

До 20% всех онкологических заболеваний человека ассоциированы с патогенами, которые увеличивают риск развития злокачественной опухоли и изменяют клиническую симптоматику [2—5]. У пациентов со злокачественными новообразованиями слизистой оболочки полости рта под влиянием неблагоприятных внешних и внутренних факторов (иммунодефицит, химиотерапия, лучевая терапия) возникают изменения количественных и видовых характеристик микробиоценоза полости рта, ведущие к нарушению динамического равновесия в экологической системе этой области и ухудшению состояния [6—11].

В литературе недостаточно данных для оценки факторов персистенции, адгезивной способности на эпителиальных клетках слизистой оболочки и степени антагонизма условнопатогенной и автохтонной микрофлоры полости рта у онкологических больных.

Цель исследования — определить средний показатель адгезии микрофлоры полости рта у больных раком языка на эпителиальных клетках и ее антагонистическую активность.

Материал и методы. Анализ видового и количественного состава микрофлоры выполнен у 56 больных злокачественной опухолью подвижной части языка (30 мужчин и 26 женщин в возрасте 45—64 лет) с установленной II—III стадией рака. Обследованы три биотопа полости рта: поверхность опухоли, окружающие здоровые ткани языка, ротовая жидкость до начала противоопухолевой химиотерапии.

Во всех обследуемых группах материал забирали утром (8—9 ч) до приема пищи. С поверхности слизистой оболочки материал брали стерильным ватным тампоном, помещали в транспортную среду Эймса без угля. Ротовую жидкость собирали в стерильные пробирки. В бактериологическую лабораторию доставляли в течение 2 ч. В лаборатории тампон помещали в 5 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия, затем готовили разведения до 10^{-3} и засеивали на плотные питательные среды из разных разведений. Ротовую жидкость титровали до 10^{-3} . Для выделения факультативно анаэробных и аэробных бактерий использовали среду Эндо, стафилококковый агар, стрептококковый агар, лактоагар, среду Сабуро. Для культивирования анаэробов использовали среды Колумбия и бифидоагар. Все среды фирмы HiMedia (Индия). Анаэробные условия создавали в анаэростатах при помощи газогенераторных пакетов BBL (Oxoid). Культивирование проводили при температуре 37 °С в течение 24—48 ч. Количество колоний выражали в lg КОЕ/см² или lg КОЕ/мл. Группу контроля составили 15 добровольцев без онкопатологии, в возрасте 40—52 лет, у которых материал забирали с интактной слизистой оболочки полости рта: поверхность языка, поверхность щеки, ротовая жидкость.

Степень адгезии микроорганизмов определяли, пользуясь средним показателем адгезии (СПА) по методу Брилис В.И. (1986), но не на эритроцитах человека О (I) группы Rh+, а на клетках культуры ткани эпителиального типа линии Нер-2 (рак горлани) и на клетках слизистой оболочки полости рта.

Антагонистическую активность определяли методом отсроченного антагонизма, методом двухслойного агара и по капельной методике [12].

Результаты и обсуждение. У обследованных здоровых лиц контрольной группы в ротовой жидкости выявлены микроорганизмы, относящиеся к 5 родам. В 60% случаев высевались стрептококки (4,8 lg КОЕ/мл), в 40% — стафилококки (4,6 lg КОЕ/мл), в 30% — нейссерии (3,6 lg КОЕ/мл), в 20% — коринебактерии (3,6 lg КОЕ/мл) и грибы рода *Candida* (3,3 lg КОЕ/мл). Микроорганизмы обнаруживали в ассоциациях от двух до четырех культур в исследуемой жидкости. Признаки патогенности микрофлоры не выражены, гемолитические ферменты обнаружены у 10 и 20% изолятов стафилококков и стрептококков соответственно, лецитиназную, плазмокоагулазную, РНК-азную, ДНК-азную активность не выявили.

До начала противоопухолевой химиотерапии у обследованных пациентов с поверхности опухоли выделены бактерии 13 родов и представители семейства энтеробактерий. В 87,5% случаев высевались *Peptostreptococcus spp.*, в 62,5% — *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus spp.*, в 50% — *Candida*

Таблица 1

Адгезия микроорганизмов полости рта на эпителиальных клетках полости рта

№ п/п	Микроорганизмы	Средний показатель адгезии
1	<i>Streptococcus bovis</i>	6,06
2	<i>Streptococcus spp.</i>	3,78
3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7,88
4	<i>S. aureus</i>	7
5	<i>Staphylococcus spp.</i>	4,29
6	<i>Enterococcus aerogenes</i>	5,15
7	<i>Lactobacillus spp.</i>	2,844
8	<i>Bacillus spp.</i>	2,26
9	<i>Bacillus subtilis</i>	4,7
10	<i>Micrococcus spp.</i>	3,2
11	<i>Enterobacteriaceae</i>	4,16
12	<i>Enterobacter sacazaki</i>	4,32
13	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4,7
14	<i>Citrobacter freundii</i>	2,9
15	<i>Candida spp.</i>	1,8
16	<i>C. albicans</i>	2,31
17	<i>Porphyromonas spp.</i>	3,6
18	<i>Peptococcus spp.</i>	5,8
19	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	4,54
20	<i>Bacteroides spp.</i>	2,3
21	<i>Actinomyces spp.</i>	2
22	<i>Fusobacterium spp.</i>	4,04
23	<i>Veillonella spp.</i>	2,5

Таблица 2

Средний показатель адгезии микроорганизмов полости рта больных раком языка

№ п/п	Культуры микроорганизмов	Эпителиальные клетки полости рта	HEP-2
1	<i>Streptococcus bovis</i> 53	10,6	5,36
2	<i>Streptococcus bovis</i> 45	11,7	7,72
3	<i>Streptococcus intermedius</i> 11	12	3,56
4	<i>Streptococcus intermedius</i> 5	11,9	5,48
5	<i>Streptococcus oralis</i> 23	12,04	2,6
6	<i>Streptococcus suis</i> 301	10,6	17,84
7	<i>Streptococcus suis</i> 259	8,9	8,32
8	<i>Enterococcus sacazakii</i> 14	5,2	3,72
9	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 239 Lecit +	10,72	6,25
10	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 228 Lecit +	9,64	5,96
11	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 77	5,9	7,48
12	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 216 Lecit +	7,5	11,04
13	<i>Staphylococcus xylosum</i> 8	5,4	7,36
14	<i>Staphylococcus xylosum</i> Lecit + 219	7,9	8,44
15	<i>Staphylococcus aureus</i> 3002	7,0	4,16
16	<i>Staphylococcus aureus</i> 3004	10,1	3,12
17	<i>Staphylococcus spp.</i> 303	7,4	5,88
18	<i>Enterococcus aerogenes</i>	5,9	5,28
19	<i>Lactobacillus fermentum</i> 300	7,8	4,61
20	<i>Lactobacillus fermentum</i> 185	6,44	5,64
21	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> 197	4,08	4,9
22	<i>Lactobacillus salivarius</i> 259	6,5	5,68
23	<i>E. coli</i> 254	7,04	4,36
24	<i>Citrobacter freundii</i> 31	11,1	9,64
25	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 41	6,52	2,8
26	<i>Candida albicans</i> 57	6,92	4,96
27	<i>Candida albicans</i> 155	8,1	5,24
28	<i>Candida albicans</i> 111	7,2	4,77

albicans, в 37,5% — *Staphylococcus epidermidis* и *Bacillus spp.*, в 25% — *Streptococcus bovis*, *Enterococcus sacazakii*, *Peptococcus spp.*, в 12,5% — стрептобациллы, энтеробактерии, цитробактерии, вейлонеллы, бактероиды, бифидобактерии, лептотрихии. Микроорганизмы выделялись в ассоциации от 4 до 7 видов. Преобладали ассоциации пептострептококков со стрептококками, стафилококками, *C. albicans*, бациллами. Наибольшее количество микроорганизмов (от 5,17 до 5,76 lg КОЕ/см²) обнаруживали у самой многочисленной группы бактерий пептострептококков и стрептококков. В больших количествах (5,17 lg КОЕ/см²) встречали редкие микроорганизмы — стрептобациллы, вейлонеллы, бактероиды, бифидобактерии, лептотрихии. Количество остальных бактерий составило 2—4 lg КОЕ/см².

Из окружающей опухоль слизистой оболочки языка у пациентов выделены бактерии 12 родов и представители семейства энтеробактерий. В 75% случаев обнаруживали стрептококки, в 62,5% — *S. aureus*, в 50% — пептострептококки и порфиромонады, в 37,5% — *S. epidermidis*, *C. albicans*, в 25% — *S. bovis*, в 12,5% — энтерококки, стрептобациллы, энтеробактерии, цитробактер, пептококки, бациллы, микрококки, лактобациллы, фузобактерии. Микроорганизмы выделяли в ассоциациях от 4 до 6 штаммов, преобладали ассоциации стрептококков с золотистыми стафилококками, пептострептококками, псевдомонадами, *C. albicans*, эпидермальными стафилококками. В наибольшем количестве (5,17—5,92 lg КОЕ/см²) изолировались стрептококки, пептострептококки, порфиромонады, пептококки, фузобактерии. В меньшем количестве (2,94—3,88 lg КОЕ/см²) встречались золотистые и эпидермальные стафилококки, энтеробактерии, кандиды, бациллы, микрококки, лактобациллы.

В ротовой жидкости первичных больных выделялись 10 родов микроорганизмов. В 75% высевались стрептококки, в 62,5% — пептострептококки, в 50% — стафилококки, кандиды, в 37,5% — стрептобациллы, пептококки, в 25% — порфиромонады, бациллы, в 12,5% — энтеробактерии, вейлонеллы, бактероиды, микрококки, лактобациллы. Бактерии изолировали в ассоциации 4—8 культур: стрептококки с пептострептококками, стафилококками, кандидами, стрептобациллами, порфиромонадами, бациллами и др. Все микроорганизмы выделялись в больших количествах (от 4 lg КОЕ/мл до 7,17 lg КОЕ/мл). Установлено нарастание как видового состава микрофлоры, так и ее количества на 1—3 порядка логарифма по сравнению с микробиоценозом здоровых людей.

Адгезивная способность микроорганизмов, выделенных

Таблица 3

Антагонистическая активность лактобацилл полости рта больных раком языка к тест-культурам

Штаммы лактобацилл	Тест-культуры микроорганизмов, зоны задержки роста, мм						
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Candida albicans</i> ATCC 885—653	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Bacillus subtilis</i> 6633	<i>Salmonella typhimurium</i> 5715	<i>Shigella sonnei</i> III № 1908
<i>Lactobacillus spp.</i> 225	0	0	0	0	0	0	0
304/4	0	0	0	0	0	0	0
175	0	0	0	0	0	0	0
<i>L. rhamnosus</i> 197	29	29	0	27	30	0	30
303/3	0	0	0	0	0	0	0
304/3	0	0	0	0	0	0	0
196	0	0	0	0	0	0	0
185	0	0	0	0	0	0	0
259	0	0	0	0	0	0	0
300	0	0	0	0	0	0	0

из полости рта здоровых людей на эпителиальных клетках, представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, патогенная и условнопатогенная микрофлора обладает высокой и реже средней степенью адгезии, нормальная — средней и низкой. У патогенных бактерий *Staphylococcus aureus* СПА — 7, *Streptococcus bovis* — 6,06. У условнопатогенных *Staphylococcus epidermidis* СПА — 7,88, *Enterococcus aerogenes* — 5,15, *Peptococcus spp.* — 5,8, *Peptostreptococcus spp.* — 4,54, факультативно-анаэробные *Staphylococcus spp.* — 4,29, *Klebsiella pneumoniae* — 4,7, *Enterobacter sacazaki* — 4,32, *Citrobacter freundii* — 2,9, другие бактерии семейства *Enterobacteriaceae* — 4,16, *Fusobacterium spp.* — 4,04, *Porphyromonas spp.* — 3,6, *Candida albicans* — 2,31.

У представителей нормальной микрофлоры чаще отмечали среднюю и низкую адгезивность: у *Bacillus spp.* — 2,26, *Lactobacillus spp.* — 2,84, *Actinomyces spp.* — 2, *Veillonella spp.* — 2,5, *Bacteroides spp.* — 2,3, *Micrococcus spp.* — 3,2, *Candida spp.* — 1,8.

Средний показатель адгезии микроорганизмов

Как следует из табл. 2, СПА микроорганизмов высокий. Адгезивная способность условнопатогенной микрофлоры отличается на эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта и на перевиваемой культуре клеток НЕР-2. Отмечается более высокая степень адгезии к нормальным клеткам слизистой оболочки, чем к раковым. Только у штаммов *Streptococcus suis* 301, *Staphylococcus epidermidis* 216 с лецитиназной активностью, *Staphylococcus xylosus* СПА выше на культуре клеток НЕР-2.

Не проявляют антагонизма в отношении тест-культур 90% лактобацилл полости рта (табл. 3). Антагонистическая активность лактобацилл к условнопатогенным микроорганизмам, выделенным от больных раком языка, отсутствует. Только 10% изолятов лактобацилл проявляют высокий антагонизм в отношении стрептококков, стафилококков, включая резистентные к β-лактамам и метициллину, кандид, кроме *Candida albicans*, энтеробактерий. Зона задержки роста составляет 25—30 мм. Антагонизм энтеробактерий, стафилококков к лактобациллам отсутствует. Стрептококки оказывают в 10% случаев незначительный антагонизм к лактобациллам (10—12 мм зоны задержки роста). Стафилококки, в том числе продуцирующие β-лактамазы и метициллинрезистентные, в 95% случаев являются антагонистами стрептококков. Клинические изоляты *Candida albicans* оказывают антагонистическую активность в отношении 90% лактобацилл (16—35 мм), 20% стрептококков (11—20 мм).

Выводы

1. Высокий средний показатель адгезии к эпителиальным клеткам слизистой оболочки полости рта и к раковым клеткам линии Нер-2 свидетельствует о способности микрофлоры больных раком языка к образованию биопленок, в которых они проявляют свой патогенный потенциал, способствуя поддержанию воспалительного процесса.

2. Антагонистическая активность лактобацилл, выделенных из полости рта больных раком языка, практически отсутствует, условнопатогенные стафилококки антагонистически активны в отношении стрептококков, кандиды угнетают лактобациллы.

3. Выделен штамм *Lactobacillus rhamnosus*, обладающий высокой антагонистической активностью к резистентным к β-лактамам и метициллину стафилококкам, стрептококкам, энтеробактериям, который целесообразно использовать для создания пробиотика, используемого в коррекции дисбиоза полости рта больных раком языка.

4. Для подавления роста *Candida spp.* можно применить кислоторастворимый хитозан, к которому они чувствительны в 95—99% случаев [13].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п 2—5, 9—11 см. REFERENCES)

1. Шендеров Б.А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья. *Метаморфозы*. 2014; 5: 72—80.
2. Бобров А.П., Ткаченко Т.Б. Изменения слизистой оболочки полости рта у онкологических больных на фоне проводимой химиотерапии. *Стоматология*. 2006; 85(6): 70—2.
3. Бочкарева О.П., Красноженов Е.П., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. Микрофлора полости рта как индикатор дисбиотических расстройств у больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2013; 5(59): 24—6.
4. Лебедев С.Н., Червинец В.М., Богатов В.В., Червинец Ю.В., Червинец А.В., Трошин А.В. Микробиоценоз основных биотопов полости рта у пациентов с карциномой языка на этапах комплексного лечения. *Стоматология*. 2015; 1: 30—4.
5. Глушанова, Н.А. *Экспериментальное обоснование новых подходов к коррекции микробиоценоза кишечника*: Дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2006.
6. Червинец Ю.В., Червинец В.М., Беляева Е.А., Чаркова А.Р. Анализ чувствительности микроорганизмов, выделенных от больных с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей, к противомикробным препаратам. *Современные проблемы науки и образования*, 2015; (1). (электронный журнал URL: www.science-education.ru/121-17918).

Поступила 01.04.16

REFERENCES

1. Shenderov B.A. Microbial ecology of man and its role in health maintainance. *Metamorfozy*. 2014; 5: 72—80 (in Russian).
2. Alibek K., Kakpenova A., Baiken Y. Role of infectious agents in the carcinogenesis of brain and head and neck cancers. *Infect Agent Cancer*. 2013; 8(1): 7.
3. Van der Waal I. Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer; some considerations. *Med. Oral Patol. Oral. Cir. Bucal*. 2013; 18(1): 33—7.
4. Vladimirov B.S., Schiodt M. The effect of quitting smoking on the risk of unfavorable events after surgical treatment of oral potentially malignant lesions. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2009; 38(11): 1188—93.
5. Zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: where and why (Nobel lecture). *Angew Chem. Int. Ed. Engl*. 2009; 48(32): 5798—808.
6. Bobrov A.P., Tkachenko T.B. Changes in the mucous membrane of the oral cavity in cancer patients due to chemotherapy. *Stomatologiya*. 2006; 85(6): 70—2 (in Russian).
7. Bockhareva O.P., Crasnojenov E.P., Goldberg V.E., Popova N.O. Microflora of the oral cavity as an indicator of dysbiotic disorders in patients with breast cancer. *Sibirskij onkologicheskij journal*. 2013; 5(59): 24—6 (in Russian).
8. Lebedev S.N., Chervinets V.M., Bogatov V.V., Chervinets Yu. V., Chervinets A.V., Troshin A.V. Microbiocenosis of major biotopes of the oral cavity in patients with tongue carcinoma during complex treatment. *Stomatologiya*. 2015; 1: 30—4 (in Russian).
9. Ganjre A., Kathariya R., Bagul N., Pawar V. Anti-carcinogenic and anti-bacterial properties of selected spices: implications in oral health. *Clin. Nutr. Res*. 2015; 4: 209—15.
10. Olszewska K., Mielnik-Blaszczak M. An assessment of the number of cariogenic bacteria in the saliva of children with chemotherapy-induced neutropenia. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2016; 25 (1): 11—9.
11. Sintim H.O., Gyrsoy U.K. Biofilms as «connectors» for oral and systems medicine: a new opportunity for biomarkers, molecular targets, and bacterial eradication. *OMICs*, 2016; 20(1): 3—11.
12. Glushanova, N.A. *Experimental Substantiation of New Approaches to the Correction of Intestinal Microbiocenosis*: Diss. Moscow; 2006 (in Russian).
13. Chervinets Yu. V., Chervinets V.M., Belyaeva E.A., Charkova A.R. Analysis of the antibiotic sensitivity of microorganisms isolated from patients with chronic upper respiratory tract diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; (1). Available at: Electronic Medical Journal URL: www.science-education.ru/121-17918. (in Russian)

Received 01.04.16