

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Мальцев С.В., Чепусова А.В., Альникин А.Б., Шлык С.В., Цыганков П.В., Пахомова А.Е., Балахнова В.В., Харсеева Г.Г.

МИКРОБНЫЕ МАРКЁРЫ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344022, Ростов-на-Дону, Россия

*Цель исследования – определить микробные патогены различного уровня приоритетности и их резистентность к анти-микробным препаратам (АМП) у детей с воспалительными заболеваниями ВДП на фоне ГВИ. Обследованы 150 детей с воспалительными заболеваниями ВДП и ГВИ. По результатам бактериологического исследования установлено, что у детей с ГВИ и воспалительными процессами ВДП на фоне ГВИ видовой спектр выделяемых микроорганизмов значительно шире, чем у пациентов с патологией респираторного тракта без ГВИ. С помощью кластерного анализа обнаружено преобладание в отделяемом слизистой оболочки носа и ротоглотки *S. aureus*, α -гемолитических *Streptococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Moraxella spp.* Эти патогены обладали резистентностью к β -лактамам АМП, макролидам, тетрациклинам. Полученные результаты свидетельствуют об их высокой адаптации к условиям среды обитания и позволяют рассматривать их как приоритетные патогены у детей с воспалительными заболеваниями ВДП на фоне ГВИ. Представленные результаты могут быть востребованы при выборе препаратов для проведения антимикробной терапии и подтверждают значимость микробиологических исследований для решения проблем, связанных с формированием и распространением устойчивых к АМП штаммов.*

Ключевые слова: микробные маркёры; воспалительные заболевания ВДП; приоритетные патогены; резистентность к АМП.

Для цитирования: Мальцев С.В., Чепусова А.В., Альникин А.Б., Шлык С.В., Цыганков П.В., Пахомова А.Е., Балахнова В.В., Харсеева Г.Г. Микробные маркёры у детей с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (2): 111-116. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-2-111-116>

Для корреспонденции: Харсеева Галина Георгиевна, д-р мед. наук, проф., зав. каф. микробиологии и вирусологии № 2; e-mail: galinagh@bk.ru

Финансирование. Исследование проведено за счёт средств Федерального бюджета в рамках государственного задания «Маркёры патогенности и антибиотикорезистентности условно-патогенных микроорганизмов, связанных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта»

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.12.2022

Принята к печати 10.01.2023

Опубликовано 00.02.2023

Maltsev S.V., Chepusova A.V., Alnikin A.B., Shlyk S.V., Tsygankov P.V., Pakhomova A.E., Balakhnova V.V., Kharseeva G.G.

MICROBIAL MARKERS IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY DISEASES OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT

Federal State Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» Ministry of Health of Russia, 344022, Rostov-on-Don, Russian Federation

*The aim of the study was to determine microbial pathogens of various priority levels and their resistance to AMP in children with inflammatory diseases of the upper respiratory tract against the background of BBVI. 150 children with inflammatory diseases of the upper respiratory tract and BBVI were examined. According to the results of a bacteriological study, it was found that in children with BBVI and inflammatory processes of the upper respiratory tract against the background of BBVI, the spectrum of isolated microorganisms is much wider than in patients with pathology of the respiratory tract without BBVI. Cluster analysis revealed the prevalence of *S. aureus*, α -hemolytic *Streptococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Moraxella spp.* in the nasal and oropharyngeal mucosa. These microorganisms were resistant to β -lactam AMPs, macrolides, and tetracyclines. The results obtained indicated their high adaptation to environmental conditions and allowed us to consider them as priority pathogens in children with inflammatory diseases of the upper respiratory tract against the background of BBVI. The presented results may be in demand when choosing drugs for antimicrobial therapy and confirm the importance of microbiological studies for solving problems associated with the formation and spread of AMP-resistant strains.*

Key words: microbial markers; inflammatory diseases of the upper respiratory tract; priority pathogens; resistance to AMP.

For citation: Maltsev S.V., Chepusova A.V., Alnikin A.B., Shlyk S.V., Tsygankov P.V., Pakhomova A.E., Balakhnova V.V., Kharseeva G.G. Microbial markers in children with inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (2): 111-116 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-2-111-116>

For correspondence: Kharseeva Galina Georgievna, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology № 2; e-mail: galinagh@bk.ru

Information about authors:

Maltsev S.V., <https://orcid.org/0000-0001-7614-9053>;
Chepusova A.V., <https://orcid.org/0000-0002-4490-7013>;
Alnikin A.B., <https://orcid.org/0000-0002-6853-766X>;
Shlyk S.V., <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>;
Tsygankov P.V., <https://orcid.org/0000-0002-8444-1406>;
Pakhomova A.E., <https://orcid.org/0000-0002-8967-5391>;
Balakhnova V.V., <https://orcid.org/0000-0001-8832-7419>;
Kharseeva G.G., <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>.

Acknowledgment. *The study was carried out at the expense of the federal budget within the framework of the state task «Pathogenicity and antibiotic resistance markers of opportunistic microorganisms associated with inflammatory diseases of the respiratory tract».*

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

Received 28.12.2022

Accepted 10.01.2023

Published 00.02.2023

Введение. Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) у детей представляют собой серьёзную проблему, в том числе, в связи с возрастанием их значимости в период пандемии COVID-19 [1, 2]. Развитию данной патологии наряду с микробным фактором и эпидемиологической ситуацией способствует наличие иммунодефицитных состояний, формирование дисбиоза полости носа и ротоглотки [3, 4]. Известна роль вакцинации в отношении управляемых инфекций как фактора, способствующего укреплению резистентности организма к возбудителям респираторных инфекций [1, 3, 5]. Особое внимание отводится исследованию микроорганизмов, колонизирующих респираторный тракт детей, на фоне персистирующих вирусных инфекций [3, 4, 6]. Наибольшее значение по распространённости и тяжести клинических проявлений среди возбудителей вирусных инфекций имеют герпесвирусы (вирусы простого герпеса (ВПГ-1 и 2), вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6)). Длительная персистенция герпесвирусов в организме способствует формированию очагов хронического воспаления и вторичных иммунодефицитных состояний, выступает в роли пускового и поддерживающего фактора в патогенезе соматических заболеваний [7–9]. Активизация оппортунистической бактериальной микрофлоры при герпесвирусной инфекции (ГВИ) усугубляет клиническое течение заболевания и способствует развитию ранних и отдалённых осложнений [4]. Это обуславливает необходимость определения микробных патогенов различного уровня приоритетности при воспалительных заболеваниях ВДП на фоне ГВИ и их резистентности к антимикробным препаратам (АМП), что позволит выбрать адекватные схемы лечения и минимизировать риск развития тяжёлых форм заболевания и их осложнений.

Цель исследования: определить микробные патогены различного уровня приоритетности и их резистентность к АМП у детей с воспалительными заболеваниями ВДП на фоне ГВИ.

Материал и методы. Обследованы 150 детей, находившихся на лечении в педиатрическом отделении клиники ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России в период

2021–2022 гг. Из них 9 пациентов госпитализированы с воспалительными заболеваниями ВДП (тонзиллит, ринофарингит, аденоидит), 59 детей – с ГВИ (ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ЭБВ), 82 ребенка – с воспалительными заболеваниями ВДП (тонзиллит, ринофарингит, аденоидит) на фоне ГВИ (ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ЭБВ). Возраст пациентов ((мальчики ($n=79$) (52,7%), девочки ($n=71$) (52,7%)) составил 3–17 лет, медиана возраста – 10 лет. Прививочный анамнез обследованных изучен на основании данных медицинских карт стационарного больного. Для лабораторного подтверждения ГВИ детектировали ДНК (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ) методом ПЦР (фирма «Литех», Москва) в мазках со слизистой оболочки носа и ротоглотки, определяли специфические антитела (IgM, IgG) к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ методом ИФА (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). На проведение клинического исследования получено добровольное информированное согласие от родителей детей до 15 лет и от подростков 15 лет и старше. Исследования проведены в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» в редакции 52-й сессии Генеральной Ассамблеи ВМА (2000 г.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Культуральное исследование отделяемого слизистой оболочки носа и ротоглотки проводили методом секторных посевов для определения количества микроорганизмов (КОЕ/мл) на кровяной и шоколадный агар, среды Эндо, Плоскирева, Сабуро, Шедлера (ООО BioMedia, г. Санкт-Петербург, Россия), ЖСА (HiMedia, Индия) [10]. Для идентификации выделенных чистых культур использовали автоматический бактериологический анализатор «VITEK 2» (BioMérieux, Франция). Исследовали микроорганизмы, выделенные в диагностически значимом количестве (10^5 и выше КОЕ/мл для бактериальных культур и 10^3 и выше КОЕ/мл для грибов рода *Candida*).

Резистентность к АМП изолированных клинических штаммов микроорганизмов определяли диско-диффузионным методом в соответствии с Клиническими рекомендациями [11]. У выделенных микроорганизмов выявляли механизмы резистентности,

имеющие особое клиническое и эпидемиологическое значение: MRSA и MRSE в тесте на резистентность к цефокситину; VISA и VRSA к ванкомицину; множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) грамотрицательных бактерий, обусловленная продукцией БЛРС, цефалоспориноз и карбапенемаз с использованием цефалоспоринов III и IV поколения (цефтазидим, цефтриаксон, цефотаксим, цефподоксим, цефепим, меропенем).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoftInc, США) и MedCalc (версия 9.3.5.0) [12].

Результаты. При анализе прививочного анамнеза обследованных детей ($n=150$) установлено, что привиты согласно Национальному календарю профилактических прививок 104 человека, с отклонениями от календаря – 42 ребенка, не привиты – 4 человека. Активизацию ГВИ без поражения ВДП среди привитых по календарю детей наблюдали реже ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой привитых с отклонениями от календаря прививок ($34,3 \pm 4,6\%$ и $52,4 \pm 7,8\%$ пациентов, соответственно). Заболевание COVID-19 в анамнезе (в течение 7-10 мес) среди привитых в соответствии с графиком вакцинации имели 2 ребенка (1,8%), среди привитых с отклонениями от календаря прививок – 3 человека (7,1%).

По итогам кластерного анализа по методу k -средних (рис. 1) среди микроорганизмов, изолированных от больных с воспалительными заболеваниями ВДП, выделены три кластера, объединяющие в I кластер штаммы микроорганизмов с высокой, II – средней и III – низкой частотой встречаемости. В состав I кластера вошли представители рода *Neisseria*, α -гемолитические *Streptococcus*, *S. aureus* (10^5 КОЕ/мл и более), II кластера – *Candida*, *S. aureus* (10^4 КОЕ/мл и менее) и коагулазоотрицательные стафилококки (КОС), III – *Moraxella* spp. и *Klebsiella* spp. Средняя величина частоты выделения микроорганизмов для I кластера составила 23,1%, II – 9,1%, III – 3,7%. Евклидово расстояние между I и III кластером было вы-

соким и составило 2,11, что свидетельствовало о наиболее выраженном различии между ними. Евклидово расстояние между I и II кластером соответствовало 1,64 и отражало умеренную выраженность различий. Между II и III кластером евклидово расстояние составило 1,06, что свидетельствовало о слабой выраженности различий. Анализ дисперсии между кластерами и внутри них показал, что по критерию Фишера различие между кластерами статистически значимое ($p=0,004$).

При исследовании частоты выделения штаммов микроорганизмов, изолированных от больных с ГВИ (рис. 2) и воспалительными заболеваниями ВДП на фоне ГВИ (рис. 3), установлено, что чаще у этих пациентов выделяли *S. aureus* (10^5 КОЕ/мл и более), α -гемолитические *Streptococcus*, бактерии рода *Neisseria* и *Moraxella*. Видовой спектр микроорганизмов, составивших II и III кластер, представлен значительно шире по сравнению с объединенными в I кластер.

Примечательно, что *S. aureus* выявлен у 145 из 150 обследованных детей: у 118 пациентов в количестве 10^5 КОЕ и более, у 27 – 10^4 КОЕ и менее. В то же время КОС изолированы только у 36 пациентов.

Рассматривая резистентность к АМП микроорганизмов I кластера установлено (см. таблицу), что у клинических изолятов *S. aureus* обнаружена высокая резистентность к ампициллину ($65,3 \pm 4,4\%$), обусловленная, по-видимому, продукцией β -лактамаз. Об этом косвенно свидетельствовал тот факт, что резистентность к ампициллин-клавуланату обнаружена только у одного из 118 штаммов *S. aureus*.

Один из выделенных штаммов стафилококка обладал МЛУ (к 10 АМП) и отнесен по результатам теста с цефокситином к MRSA. У значительного количества штаммов микроорганизмов ($19,5$ - $32,8\%$), особенно стафилококков, входящих в состав I кластера выявлена резистентность к макролидам различных поколений (эритромицин, азитромицин, джозамицин). У α -гемолитических *Streptococcus* spp., *Neisseria* spp. и *Moraxella* spp. обнаружена резистентность к макроли-

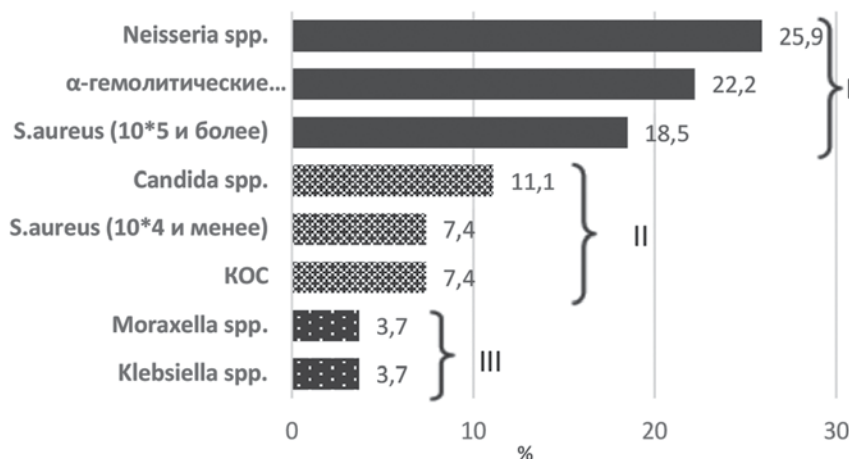


Рис. 1. Кластерный анализ частоты выделения ($\% \pm m$) по методу k -средних микроорганизмов, изолированных от больных с воспалительными заболеваниями ВДП. Здесь и на рис. 2, 3: по оси абсцисс – частота выделения ($\% \pm m$); по оси ординат – микроорганизмы.

MICROBIOLOGY

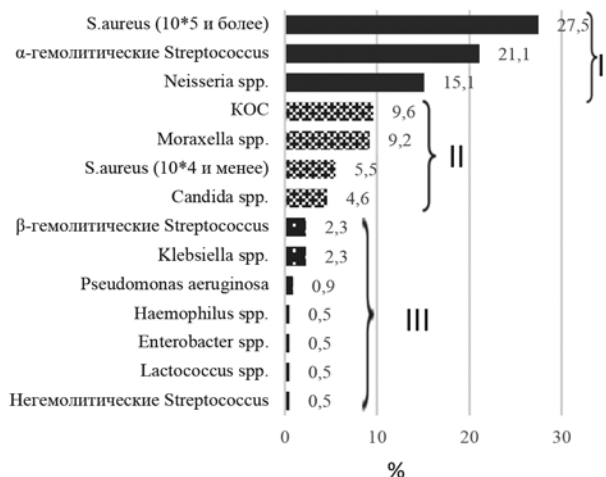


Рис. 2. Кластерный анализ частоты выделения (%±m) по методу к-средних микроорганизмов, изолированных от больных с ГВИ.



Рис. 3. Кластерный анализ частоты выделения (%±m) по методу к-средних микроорганизмов, изолированных от больных с воспалительными заболеваниями ВДП на фоне ГВИ.

Резистентные к АМП штаммы микроорганизмов, выделенные из респираторного тракта детей с воспалительными заболеваниями ВДП

Антимикробные препараты (АМП)	Микроорганизмы (абс./% ±m)			
	<i>S. aureus</i> (10 ⁵ и более) (118 штаммов)	α-гемолитические <i>Streptococcus</i> (101 штамм)	<i>Neisseria</i> spp. (79 штаммов)	<i>Moraxella</i> spp. (58 штаммов)
Эритромицин	25 21,2±3,8	20 19,8±4,0	17 21,5±4,6	19 32,8±6,2
Азитромицин	26 22,0±3,8	21 20,8±4,0	13 16,5±4,2	16 27,6±5,9
Джозамицин	23 19,5±3,7	20 19,8±4,0	16 20,3±4,5	18 31,0±6,1
Ампициллин	77 65,3±4,4	1 1,0±1,0	-	-
Пиперациллин	20 17,0±3,5	-	-	-
Амоксициллин/Клавулановая кислота	1 0,9±0,9	-	-	1 1,7±1,7
Левифлоксацин	2 1,7±1,2	2 2,0±1,4	1 1,3±1,3	2 3,5±2,4
Ципрофлоксацин	4 3,4±1,7	1 1,0±1,0	-	1 1,7±1,7
Офлоксацин	5 4,2±1,9	-	-	-
Клиндамицин	7 5,9±2,1	1 1,0±1,0	1 1,3±1,3	1 1,7±1,7
Тетрациклин	-	10 9,9±3,0	8 10,1±3,3	9 11,4±3,6
Доксициклин	-	9 8,9±2,8	5 8,6±3,7	7 12,1±4,3

дам (16,5 – 31,0% штаммов) и АМП группы тетрациклинов (8,6 – 12,1% штаммов). Среди штаммов рода *Staphylococcus* spp., относящихся ко II кластеру, наиболее часто выявляли резистентность к ампициллину (50-66,7%) и макролидам (25,9-38,9%), обнаружено два штамма КОС MRSE. В группе микроорганизмов III кластера обнаружен штамм *Klebsiella pneumoniae*,

обладавший устойчивостью ко всем β-лактамам АМП, включая карбапенемы.

Обсуждение. Воспалительные заболевания ВДП – многофакторные, вызываемые бактериальными, вирусными и микотическими патогенами, расшифровка этиологической роли которых вызывает интерес, особенно в период пандемии COVID-19. Восприим-

чивость к вирусным инфекциям может быть связана и с вакцинацией, которая, помимо специфического воздействия, обладает и неспецифическим «тренирующим» эффектом на иммунную систему организма [1, 3, 5], может изменить микробиом человека [1]. По нашим данным, ГВИ активизировалась чаще ($p \leq 0,05$) у детей, привитых с отклонениями от прививочного графика ($52,4 \pm 7,8\%$), чем у пациентов, привитых по календарю ($34,3 \pm 4,6\%$).

При исследовании частоты выделения различных микроорганизмов из респираторного тракта детей с воспалительными заболеваниями ВДП установлено, что приоритетными патогенами (I кластер) явились представители рода *Neisseria* spp., α -гемолитические *Streptococcus* spp., *S. aureus*. У пациентов с ГВИ и воспалительными заболеваниями ВДП на фоне ГВИ среди микроорганизмов, составивших I кластер, чаще выявляли *S. aureus*, α -гемолитические *Streptococcus* spp., *Neisseria* spp., *Moraxella* spp. Это указывает на мутуалистические отношения между этими микроорганизмами и согласуется с данными о положительном взаимодействии представителей рода *Streptococcus* и *Moraxella* в носоглотке [2]. У детей этих групп спектр патогенов, составивших II и III кластер, представлен значительно шире, чем у пациентов с патологией респираторного тракта без ГВИ. По-видимому, воздействие вирусов герпеса на микробиом ВДП может увеличить инвазивный потенциал прокариот и способствовать их переходу от комменсализма к паразитизму. При последующей микробной колонизации респираторного тракта приоритет при наличии ГВИ обнаружен, прежде всего, в отношении *S. aureus*. Указанные микробные ассоциации имеют этиологическую значимость при формировании воспалительных заболеваний ВДП у детей, способствуя формированию вторичных иммунодефицитных состояний.

Рассматривая результаты определения резистентности к АМП установлено, что большинство изолированных клинических штаммов *S. aureus* являются продуцентами β -лактамаз, проявляют резистентность к природным и полусинтетическим пенициллинам, но чувствительны к оксациллину, цефокситину и полусинтетическим пенициллинам, защищенным ингибиторами β -лактамаз. Среди бактерий, отнесённых к I и II кластерам (*S. aureus*, КОС, α -гемолитические *Streptococcus* spp., *Neisseria* spp., *Moraxella* spp.), обнаружены в значительном количестве ($16,5\%$ - $38,9\%$) резистентные к α макролидам штаммы. У штаммов *Neisseria* spp., α -гемолитических стрептококков, *Moraxella* spp. нередко ($8,6$ - $12,1\%$ случаев) выявляли и резистентность к тетрациклину. Формирование устойчивости к природным и полусинтетическим пенициллинам, макролидам, тетрациклинам у этих патогенов, по-видимому, способствует развитию бактериальных оппортунистических, в том числе, и микстинфекций на фоне ГВИ. В респираторном тракте у четырёх детей выявлены штаммы с МЛЮ (MRSA, MRSE; *K. pneumoniae*, устойчивая к карбапенемам), имеющие особое клиническое и эпидемиологическое значение.

Заключение. При воспалительных заболеваниях ВДП у детей на слизистой оболочке носа и ротоглотки преобладали *S. aureus*, α -гемолитические *Streptococcus* spp., *Neisseria* spp., *Moraxella* spp. Наличие резистентности этих клинических штаммов микроорганизмов к β -лактамам АМП, макролидам, тетрациклинам свидетельствует об их высокой адаптации к условиям среды обитания, что позволяет рассматривать данные микроорганизмы, как приоритетные патогены у детей с воспалительными заболеваниями ВДП на фоне ГВИ. Особую настороженность вызывает обнаружение у детей штаммов с МЛЮ (MRSA, MRSE; *K. pneumoniae*, устойчивая к карбапенемам), что указывает на необходимость проведения мониторинга резистентности к АМП, особенно МЛЮ. Представленные результаты могут быть востребованы при выборе АМП для проведения антимикробной терапии и подтверждают значимость микробиологических исследований для решения проблем, связанных с формированием и распространением устойчивых к АМП штаммов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2-4, 6 см. REFERENCES)

1. Никифоров В.В., Орлова Н.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Полежаева Н.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции в условиях продолжающегося распространения COVID-19. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020; 25(2): 48-55.
5. Костинов А.М., Костинов М.П., Машилов К.В. Пневмококковые вакцины и COVID-19 – антагонизм. *Медицинский совет*. 2020; 17: 66-73. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-66-73.
7. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Костинов М.П., Черданцев А.П., Галич Е.Н., Спасков А.А. и др. Герпетические инфекции у детей. 2-е издание, исправленное и дополненное. Ульяновск: УлГУ; 2021. ISBN: 978-5-88866-838-2.
8. Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Львов Н.Д., Баринский И.Ф. Спектр маркеров герпесвирусных инфекций и алгоритм их лабораторной диагностики у детей с воспалительными процессами верхних дыхательных путей и лор-органов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(3): 182-8. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-3-182-188.
9. Ким М.А., Симованьян Э.Н., Алутина Э.Л., Харсеева Г.Г. Апоптотическая активность микробов-ассоциантов при Эпштейн-Барр вирусной инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; 6: 81-5.
10. Лабинская А.С., Анкирская А.С., Бадлеева М.В., Батура А.П., Блинкова Л.П., Волина Е.Г. и др. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований. Учебное пособие. Для учащихся медицинских училищ, колледжей, слушателей последипломного образования и врачей-лаборантов (4-е изд., стереотипное). СПб: Изд-во Лань; 2021. ISBN 978-5-507-44780-0.
11. Материалы Европейского комитета по определению чувствительности к АМП (EUCAST, 2021). <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>.
12. Омельченко В.П., Демидова А.А. Информатика, медицинская информатика, статистика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.

REFERENCES

1. Nikiforov V.V., Orlova N.V., Suranova T.G., Mironov A.Y., Polezhaeva N.A. Vaccination of pneumococcal infection in the conditions of continued spread of COVID-19. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2020; 2(2): 48-55. (in Russian)
2. Rosas-Salazar Ch., Kimura K. S., Shilts M.H., Strickland B.A., Freeman M. H, Wessinger B.C. SARS-CoV-2 infection and viral load are associated with the upper respiratory tract microbiome.

MICROBIOLOGY

- J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147(4): 1226-33. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.02.001.
3. Harper A., Vijayakumar V., Ouwehand A.C., Haar J., Obis D., Espadaler J. Viral Infections, the Microbiome, and Probiotics. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 12: 596166. DOI: 10.3389/fcimb.2020.596166.
 4. Hanada Sh., Pirzadeh M., Carver K.Y., Deng J.C. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2640. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02640.
 5. Kostinov A.M., Kostinov M.P., Mashilov C.V. Antagonism between pneumococcal vaccines and COVID-19. *Meditsinskiy sovet.* 2020; 17: 66-73. DOI:10.21518/2079-701X-2020-17-66-73. (in Russian)
 6. Wing H.M., Wouter A.A. de Steenhuijsen P., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nature Reviews Microbiology.* 2017; 15(5): 259-70. DOI:10.1038/nrmicro.2017.14.
 7. Kusel'man A.I., Solovieva I.L., Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Galich E.N., Spasskov A.A. et al. Herpetic infections in children [Gerpetcheskie infektsii u detey]. 2nd ed. Ulyanovsk: Ul'yanovskiy gosudarstvennyi universitet; 2021. ISBN: 978-5-88866-838-2. (in Russian)
 8. Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., L'vov N.D., Barinskiy I.F. The spectrum of markers of herpes viral infections and algorithm of their laboratory diagnostic in children with inflammatory processes of upper respiratory ways and ENT-organs. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2017; 62(3): 182-8. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-3-182-188. (in Russian)
 9. Kim M.A., Simovanyan E.N., Alutina E.L., Harseeva G.G. Apoptogenic activity of associated microbes in Epstein-Barr virus infection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2014; 6: 81-5. (in Russian)
 10. Labinskaya A.S., Ankirskaya A.S., Badleeva M.V., Baturo A.P., Blinkova L.P., Volina E.G. et al. Private medical microbiology with the technique of microbiological research Textbook. For students of medical schools, colleges, students of postgraduate education and laboratory assistants (4th ed., stereotypical). St. Petersburg: Lan'; 2021. ISBN 978-5-507-44780-0. (in Russian)
 11. Materials of the European Committee for the determination of susceptibility to AMPs (EUCAST, 2021) – <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>.
 12. Omel'chenko V.P., Demidova A.A. Informatics, medical informatics, statistics. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (in Russian)