

УДК 616-053.2(083.13)

КОРРЕКЦИЯ ЦИКЛОФЕРОНОМ НАРУШЕНИЙ МИКРОФЛОРЫ МИНДАЛИН В ГРУППЕ ДЕТЕЙ С ПОВТОРНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ляликов С.С., Романцов М.Г., Бедин П.Г., Ермак С.Ю., Янович Р.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно;
ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»,
Санкт-Петербург, e-mail: mr812@bk.ru,

Установлена профилактическая эффективность препарата циклоферон (снижение заболеваемости ОРЗ и гриппом в 2,9–7,2 раза для микст-инфекций респираторного тракта) в группе часто болеющих детей. Индекс эффективности колебался от 2,4 до 3,4, колебания показателя защиты от 58,5 до 67,1%, снижение заболеваемости более чем в 2,9 раза. Отмечено и снижение кратности (в 4,1 раза) и длительности острых (в 1,7 раза) эпизодов ОРЗ/ОРВИ, частоты развития аллергии в 4,6 раза, уменьшение проявлений синдрома лимфаденопатии, астенического синдрома, осложненного течения заболевания, восстановление нормальной флоры слизистых оболочек носа и зева. Во вновь организованных коллективах, как у детей, так и у подростков выявлено снижение заболеваемости ОРЗ и гриппом (в 2,4–4,4 раза). Цитопротекторное действие проявилось усилением активности факторов (лизоцим, секреторный иммуноглобулин А) местной неспецифической резистентности. Прием препарата снижал видовое разнообразие микрофлоры поверхности миндалин, уменьшал обсемененность поверхности миндалин микрофлорой, в том числе золотистым стафилококком, что обеспечило снижение штаммов золотистого стафилококка, устойчивых к бензилпенициллинам. Отмечена минимизация симптомов интоксикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений, отсутствие нежелательных реакций на препарат.

Ключевые слова: часто болеющие дети, повторные острые респираторные вирусные инфекции, неспецифические факторы защиты, циклоферон

CORRECTION CYCLOPHERON VIOLATIONS MICROFLORA OF THE TONSILS IN THE GROUP OF CHILDREN WITH REPEATED RESPIRATORY DISEASES

Lyalikov S.S., Romantsov M.G., Bedin P.G., Ermak S.Y., Janowicz R.V.

EE «Grodno State Medical University», Grodno;
SEI HPE «Northwestern State Medical University. I.I. Mechnikov», St. Petersburg, e-mail: mr812@bk.ru

Set tsikloferon preventive efficacy (reduction of morbidity and acute respiratory flu in 2,9–7,2 times for mixed – respiratory tract infections) in the group of sickly children. Efficiency index ranged from 2,4 to 3,4, fluctuations in the protection of 58,5 to 67,1%, reducing the incidence of more than 2,9 times. Noted and reduced multiplicity (4,1 times) and the duration of acute (1,7 times) episodes of ARI/ARI, the incidence of allergies in 4,6 times, reducing the appearance of lymphadenopathy syndrome, asthenia, complicated course of the disease, the restoration of the normal flora the mucous membranes of the nose and throat. In the newly organized groups, both in children and adolescents showed a reduction in the incidence of acute respiratory infections and flu (in 2,4–4,4 times). The cytoprotective effect was shown upregulation of factors (lysozyme, secretory IgA), local non-specific resistance. Taking the drug reduced the species diversity of the surface microflora of tonsils, reduced surface contamination tonsils microflora, including Staphylococcus aureus, which will reduce S. aureus strains that are resistant to benzylpenicillin. Marked by minimizing the symptoms of intoxication, severity and duration of catarrhal symptoms, the absence of adverse reactions to the drug.

Keywords: sickly children, recurrent acute respiratory viral infections, non-specific protective factors, tsikloferon

Уменьшение количества устойчивых к антибиотикам штаммов на фоне приема циклоферона, несомненно, представляется весьма интересным и важным эффектом ввиду всеобщей тенденции к развитию резистентности к используемым в повседневной практике антибактериальным препаратам.

В группу часто болеющих детей (ЧБД) входят на том или ином возрастном этапе от 15 до 75% детской популяции, в связи с чем, частые респираторные заболевания является актуальной проблемой педиатрии. К категории ЧБД относят детей, страдающих повторными острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) свыше 4–6 раз в год, имеющих инфекционный индекс от 1,1 до

3,5. Среди всей популяции ЧБД выделяют категорию ложно болеющих с индексом резистентности от 0,3 до 0,49, а к категории истинно часто болеющих детей, относят часто болеющих детей при индексе резистентности 0,5 и выше [1-4].

Система иммунитета в детском возрасте характеризуется относительно пониженным уровнем нейтрофилов основных эффекторных клеток естественного (врожденного) звена иммунного ответа и низкой продукцией иммуноглобулинов на фоне повышенного числа Т- и В-лимфоцитов, что свидетельствует о неполноценности адаптивного (приобретенного) звена, а в совокупности с анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания, недостаточными

гигиеническими навыками и значительным контактом с окружающим миром делает детей дошкольного возраста особенно уязвимыми для инфекций [5, 6].

После перенесенного эпизода ОРЗ дисбиотические изменения микрофлоры зева сохраняются до 1,5 месяцев. Вирусы являются этиологическими агентами более чем в 80% случаев ОРЗ для их лечения даже при неосложнённом течении, используются антибактериальные (АБ) препараты, что способствует усугублению дисбиоза. 35% детей, относящихся к группе ЧБД, имеют хроническую ЛОР патологию. Не менее, чем в 30% случаев, ЧБД являются носителями β -гемолитического стрептококка группы А, а 50% детей являются носителями золотистого стафилококка [11, 12].

Введение интерферона I типа в экспериментальных исследованиях сокращало сроки персистенции золотистого стафилококка и количество персистирующих бактерий, способствуя нормализации показателей иммунного статуса, повышая выживаемость животных при стафилококковой инфекции. Иммуномодулирующий эффект интерферона II типа ещё более выражен, γ -интерферон активно стимулирует макрофаги, усиливает экспрессию молекул МНС I и II, стимулирует дифференцировку Т-хелперов нулевого типа в Т-хелперы первого типа.

В связи с этим, нами выбран метилглюкаминакридоацетат- ранний индуктор смешанного (Th1/Th2) типа иммунного ответа, увеличивающий функциональную активность фагоцитирующих клеток и обеспечивающий их бактерицидность [2, 4, 5].

Напомним механизм действия препарата, описанный нами ранее¹.

Циклоферон как индуктор интерферонов. Продукция эндогенного интерферона под воздействием циклоферона обусловлена наличием чувствительных клеточных систем, способных синтезировать интерферон в ответ на индуктор. Иммунокомпетентные клетки (моноциты, лимфоциты, макрофаги, купферовские клетки печени) способны индуцировать интерферон. Циклоферон индуцирует ранний интерферон.

Циклоферон как регулятор цитокинов. При воздействии циклоферона индуцируется целый каскад сигналов, которые задействуют «цитокиновую сеть» организма. Известно, что характер иммунного ответа зависит от доминирующего участия CD4+ клеток Th1- и 2-го типа, которые различаются по продуцируемым цитокинам,

стимулируя развитие иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу. Активация Th1, продуцирующих ИФН- γ , ИЛ-2 и ФНО- α ведет к развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в противовирусной защите. В активации Th1 цитокинов принимает участие ИФН- α , синтезируемый в ранней фазе вирусной инфекции, а при действии циклоферона отмечена способность индуцировать не только повышенную экспрессию ИЛ-12, но и переключать Th0 с синтеза Th2-цитокинов на Th1-ответ.

Одним из важных направлений формирования полноценного иммунного ответа является регуляция синтеза ИФН- γ . Продукция ИФН- γ Th1 осуществляется благодаря стимуляции ИЛ-12, ИЛ-2 и ФНО- α , а ИЛ-18, являясь потенциальным индуктором синтеза ИФН- γ , выступает в роли синергиста ИЛ-12 и оба этих цитокина лидируют в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции выработки ИФН- γ , который также стимулируется при действии циклоферона.

Иммуотропная активность циклоферона. В основе развития иммунного дисбаланса лежат функциональная клеточная блокада (блокада рецепторов и механизмов передачи сигналов); дисбаланс клеточных субпопуляций – хелперов Th1/Th2, супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, хелперов/эффекторов и другие. В экспериментальных исследованиях циклоферон индуцировал в линии клеток K562 иммунного происхождения синтез мРНК интерферона-гамма и ИЛ-2, а также ИЛ-1 и ИЛ-6 (представители гуморального Th-2 типа иммунитета). При этом, циклоферон не индуцирует мРНК цитокинов в линиях клеток неиммунного происхождения (MG-63), что свидетельствует о высокой тропности циклоферона к клеткам иммунной системы. Введение циклоферона приводит к существенным изменениям в составе субпопуляций лимфоцитов (повышается относительное и абсолютное число исходно сниженных общих Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), иммунорегуляторного индекса и естественных киллеров (CD16+); снижение CD8+ и CD72+ – лимфоцитов). Повышается уровень иммуноглобулина А (IgA) при одновременном снижении концентрации иммуноглобулина Е (IgE). Циклоферон увеличивает провоспалительный потенциал нейтрофилов периферической крови, а также функциональную активность фагоцитирующих клеток за счет генерации активных форм кислорода, обеспечивая бактерицидность клеток.

¹ Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. Москва. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2009. С. 182–193.

Циклоферон как стимулятор образования дефект-интерферирующих вирусных частиц. В ряде случаев размножение вирусов подавляется дефектными частицами, которые известны как дефект-интерферирующие частицы (ДИ-частицы). ДИ-частицы препятствуют нормальной репродукции вируса, что ведет к подавлению его цитотоксического действия. Накопление достаточного количества ДИ-частиц в инфицированном организме приводит к самоограничению инфекции, при этом, дефектные частицы сохраняют цитокин- и интерферон (ИФН)-индуцирующие свойства, стимулируя неспецифический иммунитет.

Противовирусная активность циклоферона. Циклоферон оказывает непосредственное противовирусное действие, восстанавливает способность лейкоцитов крови к синтезу интерферона, подавляет проникновение вирусной частицы в клетку путем ингибирования синтеза мРНК и трансляции вирусных белков, а также через блокирование процессов сборки вирусной частицы и ее выхода из инфицированной клетки. В результате связывания молекулы интерферона с интерфероновыми рецепторами на поверхности клеток происходит активация генов, локализованных в 21 хромосоме у человека. Этот процесс сопровождается формированием более 20 новых внутриклеточных белков, способствующих возникновению резистентности к вирусам. Данные белки отсутствуют в клетках, не подвергшихся воздействию интерферона. К этим белкам относят фермент А-синтетазу, осуществляет расщепление мРНК путем подавления удлинения полипептидных цепей. Также под действием данного фермента продуцируются олигомеры адениловой кислоты, которые блокируют синтез вирусных белков, что приводит к нарушению трансляции с вирусной РНК.

Вышесказанное, определило цель исследования – установить способность мелгломинакридонацетата (циклоферона) индуктора раннего эндогенного интерферона смешанного типа влиять на микробиологический пейзаж поверхности миндалин часто болеющих детей.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 16151 детей дошкольного и школьного возраста, которым в период повышенного сезонного подъема респираторной заболеваемости была проведена экстренная неспецифическая профилактика повторных ОРЗ (эпидемиологическое исследование). Препарат назначался детям в соответствии с указаниями инструкции по медицинскому применению.

Также в сезон 2010/11 года наблюдали 68 детей (32 девочки и 36 мальчиков) в возрасте от 4 до 7 лет, медиана (Me) – 5,1 лет, нижняя квартиль (Q25) – 4,5 года, верхняя квартиль (Q75) – 5,8 лет, посещающих специализированные детские сады (№ 94 и № 95) для часто болеющих детей.

При получении информированного согласия от законных представителей ребенка, отсутствии острых инфекционных заболеваний, наличии в анамнезе 6-и и более эпизодов ОРЗ за последний год, ребенок включался в протокол врачебного наблюдения.

Препарат циклоферон (таблетки по 150 мг) назначали двумя курсами (с перерывом в 1 месяц) 10 мг/кг массы тела, согласно инструкции по медицинскому применению препарата. Двукратно, до начала приема препарата и через 2 недели после окончания приема, выполнили посев микрофлоры с поверхности миндалин. Материал – слизь с поверхности миндалин – брали стерильными ватными тампонами натошак и помещали в универсальную гелевую транспортную среду Стюарта фирмы Соран (Италия). В течение 2 часов полученный материал доставлялся в лабораторию. Для идентификации микрофлоры и определения её чувствительности к антибактериальным препаратам была использована автоматизированная система VITEC-2 фирмы Bio Merieux (Франция). Тестирование чувствительности к антибактериальным препаратам осуществлялось методом минимальных ингибирующих концентраций [8, 9].

Статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica версия 6.0. При сравнении двух независимых групп изучаемой переменной использовали тест Манна-Уитни (U), в случае зависимости групп – тест Вилкоксона (Z). При сравнении долей (процентов) использовался метод Фишера. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между переменными отвергалась на уровне значимости $\alpha = 0,05$ ($p \leq 0,05$) для каждого из использованных тестов. Для представления результатов статистической обработки использовали величины медианы (Me), верхней (Q75) и нижней квартилей (Q25) в формате Me (Q25-Q75).

Результаты исследования и их обсуждение

В ранее проведенных исследованиях² нами показано, что циклоферон используется как средство неспецифической профилактики ОРЗ/ОРВИ и гриппа у детей во время эпидемического подъема заболеваемости. Под наблюдением находилось 16151 человек, из них 9299 получали препарат, а 6852 – плацебо (дети в возрасте от 10 до 16 лет). Кроме этого выборка в 1255 детей включала возраст от 7 до 10 лет. Препарат получали 524 ребенка, а 731 человек получали активное плацебо. 114 детей в возрасте от 4 до 7 лет получали циклоферон, в сравнении с ревитом. Индекс эффективности составил 2,9 (колебания от 2,4 до 3,4), показатель защиты 62,8% (колебания от 58,5 до 67,1%), снижение заболеваемости *более чем*

² Синдром воспаления дыхательных путей у детей / под ред. М.Г. Романцова. Краснодар. 2012. 188 с.

в 2,9 раза. Установлена профилактическая эффективность препарата (снижение заболеваемости ОРЗ и гриппом наблюдалось в 2,9–7,2 раза для микст-инфекций респираторного тракта). Отмечена минимизация симптомов интоксикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений, отсутствие нежелательных реакций на препарат. Цитопротекторное действие, проявлялось снижением степени деструкции клеток эпителия, усилением в 4,5 раза активности факторов (лизоцим, секреторный иммуноглобулин А) местной неспецифической резистентности. Показано снижение кратности (в 4,1 раза) и длительности острых (в 1,7 раза) эпизодов ОРЗ/ОРВИ, частоты развития аллергии в 4,6 раза, уменьшение проявлений синдрома лимфоаденопатии, астенического синдрома, осложненного течения заболевания, восстановление нормальной флоры слизистых оболочек носа и зева. Выявлено снижение заболеваемости ОРЗ и гриппом (в 2,4–4,4 раза) во вновь организованных коллективах, как у детей, так и у подростков. При проведении курса *циклоферона* наблюдалась смена структуры ОРЗ среди заболевших. Увеличивались легкие (в 4,3 и более раза), уменьшались тяжелые и осложненные формы заболеваний, число заболевших, получавших циклоферон составило 6%. Наблюдалось легкое течение ОРЗ, число пропущенных дней по болезни (в пересчете на 1 ребенка) составило 4,8 дня. Среди детей, не получавших средств неспецифической профилактики, уровень заболеваемости составил 58%, при заболеваемости в 19% у детей, получавших гриппол. Наблюдая 116 детей в возрасте до 14 лет с неосложненным и осложненным (со стороны ЛОР-органов) течением ОРВИ, установлено, что в 95,7% случаев заболевание начиналось с лихорадки, симптомов интоксикации, проявляющихся вялостью, адинамичностью, бледностью кожных покровов, головной болью, судорожным синдромом, рвотой. У 17 детей выявлен бронхит, а при отоларингологическом осмотре выделены наблюдавшиеся группы детей: 1-я – ОРВИ с превалированием клиники ринофарингита; 2-я – с наличием острого катарального среднего отита (ОКСО); 3-я – острого гнойного среднего отита (ОГСО); 4-я – острого катарального синусита (ОКС) и 5-я – острого гнойного синусита (ОГС). Вирусная этиология ОРВИ из 116 обследованных детей, была подтверждена в 74,1% случаев.

Оценка неспецифической резистентности слизистой оболочки, изучена по показателям фагоцитарной активности, фагоцитарного числа, степени завершен-

ности фагоцитоза (на слизистой ротоглотки и в крови), также оценивался уровень SigA. Выявлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов (ФА) и фагоцитарного числа (ФЧ) относительно нормы в начале заболевания, но степень снижения была различна. В группе больных гриппом А показатели достоверно ниже, чем в группе сравнения. Активность фагоцитов падает более чем в 2 раза от нормы как в крови, так и на слизистых оболочках. При выявлении катарального отита или синусита на фоне гриппа А, ФА и ФЧ на слизистых выше, чем в крови. При парагриппозной инфекции эти процессы активированы в крови. ОГСО сопровождается теми же изменениями, но в меньшей степени выраженности. ОГС при парагриппе протекает с высокой активностью фагоцитоза в крови.

Основная функция моноцитов-макрофагов киллинг микроба, оценивалась в НСТ-тесте. Выявлено, что у детей с гриппом А как при осложненном, так и при неосложненном течении, резервы для киллинга бактерий (НСТин./НСТсп.) снижены и составляют $1,4 \pm 0,1$, а при парагриппе – резервы выше ($1,7 \pm 0,1$, $p < 0,05$). Функции секреторного IgA (SIgA) – нарушение процессов адгезии микроорганизмов; бактерицидная и антивирусная активность при совместном действии с лизоцимом; регуляция иммунного ответа путем усиления антибактериальной активности фагоцитов. Уровень SIgA, определяемого в смывах ротоглотки, исходно ниже при гриппозной инфекции. У детей низкая местная активация нейтрофилов и низкое содержание SIgA, наблюдаемые при гриппе А, способствуют угнетению процессов фагоцитоза. У детей с парагриппом угнетенный фагоцитоз на слизистой компенсирует высокий уровень SIgA.

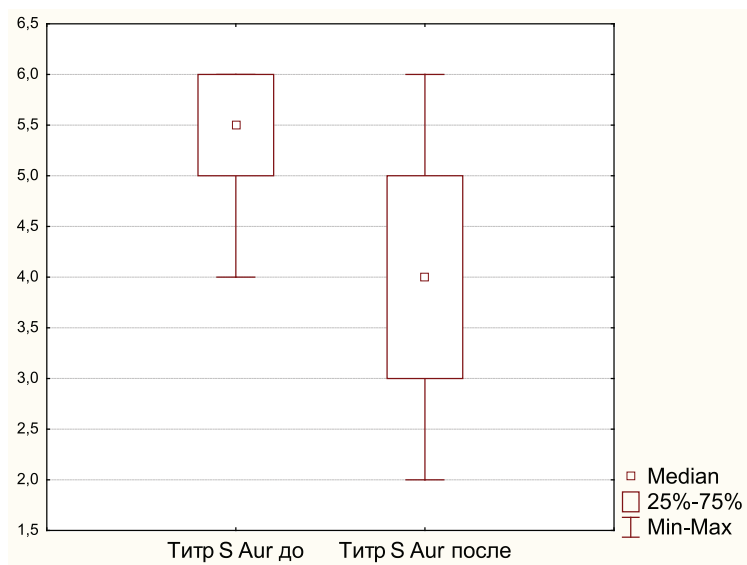
В мазках из зева, полученных до лечения, у наблюдаемых нами 68 детей, относящихся к часто болеющим, выделены представители 25 семейств, родов и видов микроорганизмов, но наиболее частой находкой явился золотистый стафилококк, обнаруживаемый в титрах $1 \cdot 10^4$ – $1 \cdot 10^6$ у половины обследованных детей. У 44 детей (64,71%) идентифицирована 1 культура, у 14 (20,58%) – 2, у 9 (13,24%) – 3, у 1 (1,47%) – 4 культуры бактерий. При повторном обследовании спектр микроорганизмов значительно сузился, обнаружены представители только 16 семейств, родов и видов микроорганизмов, как и при первом исследовании, золотистый стафилококк выявлялся у половины обследованных, но в более низких титрах (рисунок). У 11 детей (25,58%) рост бактерий отсутствовал, у 24 детей (55,81%) идентифицирована

1 культура, у 6 (13,96%) – 2, у 2 (13,96%) – 3 культуры бактерий.

При анализе чувствительности к антибиотикам золотистого стафилококка, высеянного с поверхности миндалин, при повторном исследовании установлено уменьшение доли метициллин-, рифампицин-, эритромицин-, тетрациклин резистентных штаммов и достоверное снижение процента штаммов устойчивых к бензилпенициллинам, по сравнению с исходными показателями.

На фоне приема циклоферона изменилась не только обсемененность поверхности

миндалин золотистым стафилококком, но и непатогенной микрофлорой. Среднее количество обнаруженных непатогенных видов бактерий и их титры были ниже ($p < 0,05$), чем до приема циклоферона (рисунок). Поскольку циклоферон не обладает прямой антибактериальной активностью, можно предположить, что снижение обсемененности и видового разнообразия микроорганизмов поверхности миндалин обусловлено не только иммунокорректирующими свойствами препарата, но и подавлением факторов персистенции бактерий с затруднением их паразитирования внутри клеток.



Динамика титра *S. aureus* у ЧБД, принимавших циклоферон

Ингибирование циклофероном персистентного потенциала внутриклеточных патогенов способствует их элиминации при острых и хронических инфекционных процессах [7].

Уменьшение количества устойчивых к антибиотикам штаммов на фоне приема циклоферона, несомненно, представляется весьма интересным и важным эффектом ввиду всеобщей тенденции к развитию резистентности к используемым в повседневной практике антибактериальным препаратам.

Таким образом, препарат циклоферон можно рекомендовать к применению в составе комплексной терапии и для реабилитации часто и длительно болеющих детей.

Выводы

Установлена профилактическая эффективность препарата (снижение заболеваемости ОРЗ и гриппом наблюдалось в 2,9–7,2 раза для микст-инфекций респи-

раторного тракта). *Индекс эффективности составил 2,9* (колебания от 2,4 до 3,4), показатель защиты 62,8% (колебания от 58,5 до 67,1%), снижение заболеваемости более чем в 2,9 раза.

Отмечена минимизация симптомов интоксикации, выраженности и продолжительности катаральных явлений, отсутствие нежелательных реакций на препарат. Цитопротекторное действие, проявлялось снижением степени деструкции клеток эпителия, усилением в 4,5 раза активности факторов (лизоцим, секреторный иммуноглобулин А) местной неспецифической резистентности. Показано снижение кратности (в 4,1 раза) и длительности острых (в 1,7 раза) эпизодов ОРЗ/ОРВИ, частоты развития аллергии в 4,6 раза, уменьшение проявлений синдрома лимфоаденопатии, астенического синдрома, осложненного течения заболевания, восстановление нормальной флоры слизистых оболочек носа и зева. Выявлено снижение заболеваемости

ОРЗ и гриппом (в 2,4–4,4 раза) во вновь организованных коллективах, как у детей, так и у подростков.

Прием препарата снижает видовое разнообразие микрофлоры поверхности миндалин, уменьшает обсеменённость поверхности миндалин микрофлорой, в том числе золотистым стафилококком, приводит к значимому снижению штаммов золотистого стафилококка, устойчивых к бензилпенициллинам.

Список литературы

1. Маркова Т.П. Длительно и часто болеющие дети / Т.П. Маркова, Д.Г. Чувиров // Ремедиум. – 2010. – № 6. – С. 26–28.
2. Василевский И.В. Часто болеющие дети: практические подходы к иммунокорригирующей терапии. – М.: Медицина, 2008. – № 2. – С. 93–99.
3. Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов. – Саратов, 1986. – 165 с.
4. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. – М., 2009. – 352 с.
5. Самсыгина Г.А. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе / Г.А. Самсыгина, Г.С. Коваль // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 137–145.
6. Василевский И.В. Реабилитация часто болеющих детей: учеб-метод пособие. – Минск: БелМАПО, 2006. – 44 с.
7. Романцов М.Г., Смагина А.Н. Вирусные и бактериальные инфекции у детей. – СПб., 2011. – 144 с.
8. Микробиологические методы исследования биологического материала: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 19.03.2010. – Минск, 2010. – 129 с.
9. Введение в клиническую микробиологию / А.Г. Бойцов [и др.]. – СПб.: Изд-во СПбГМА им. И.И. Мечникова, 1999. – 115 с.
10. Влияние интерферона I типа на персистенцию стафилококка и некоторые показатели иммунореактивности организма / И.Я. Спивак [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1984. – № 11. – С. 74–77.
11. Лутовина, О.В. Состояние микробиоценозов кишечника и ротоглотки у часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями детей раннего возраста // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 3. – С. 56–60.
12. Микробиоценоз ротоглотки и кишечника у детей, посещающих дошкольные учреждения / Л.В. Феклисова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 4. – С. 14–18.