

## ОЦЕНКА КУЛЬТУРОМА ОТДЕЛЯЕМОГО ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И СОДЕРЖИМОГО ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

**ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443079, Россия, Самара, ул. Гагарина, 18, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

**ЛЯМИН АРТЕМ ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-5905-1895, докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443079, Россия, Самара, ул. Гагарина, 18, e-mail: avlyamin@rambler.ru

**ПОБЕЖИМОВА ОЛЬГА ОЛЕГОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9593-4807, аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, 443079, Россия, Самара, ул. Гагарина, 18, e-mail: ImmunologSamara888@yandex.ru

**Реферат. Цель исследования** – изучить видовое разнообразие микрофлоры отделяемого верхних дыхательных путей и содержимого толстой кишки у пациентов с atopическим дерматитом. **Материалы и методы.** В исследование включены 80 больных atopическим дерматитом. Пациенты поделены на три группы по степени тяжести клинического проявления atopического дерматита (согласно показателю SCORAD). У пациентов проводился сбор биоматериала из ротоглотки, носовой полости и кишечника. Посев материала проводился на расширенный перечень питательных сред. Колонии всех выросших микроорганизмов идентифицировались с использованием метода MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе MicroflexLT (Bruker, Германия) методом прямого нанесения и расширенного нанесения с использованием муравьиной кислоты. **Результаты и их обсуждение.** При посеве кала пациентов с atopическим дерматитом выявлены статистически достоверные различия для следующих микроорганизмов, в зависимости от степени тяжести: в стадии ремиссии выявлены *Enterococcus faecium* (61%), *Streptococcus anginosus* (16.7%), *Parabacteroides distasonis* (22.2%); в стадии обострения с ограниченной формой atopического дерматита выявлены *Enterococcus faecalis* (39.3%), *Lactobacillus fermentum* (16.1%), *Streptococcus parasanguinis* (9%); в стадии обострения с распространенной формой atopического дерматита выявлены *Klebsiella pneumoniae* (50%), *Klebsiella oxytoca* (50%), *Enterococcus mundtii* (16.7%), *Echerichia vulneris* (16.7%), *Lactobacillus alivarius* (83.3%), *Raoultella ornithinolytica* (16.7%), *Enterococcus avium* (50%), *Enterobacter asburie* (16.7%), *Citrobacter braaki* (33.3%), *Bacteroides vulgatus* (33.3%), *Bifidobacterium adolescentis* (16.7%), *Enterococcus durans* (16.7%), *Lactobacillus crispatus* (16.7%), *Corynebacterium amycolatum* (33.3%), *Streptococcus anguinis* (16.7%). При посеве отделяемого ротоглотки пациентов с atopическим дерматитом выявлены статистически достоверные различия для следующих микроорганизмов в зависимости от степени тяжести: в стадии ремиссии выявлены *Streptococcus australis* (11.1%); в стадии обострения с ограниченной формой atopического дерматита выявлены *Rothia mucilaginosa* (19.6%), *Streptococcus alivarius* (39.3%); в стадии обострения с распространенной формой atopического дерматита выявлены *Streptococcus anginosus* (16.7%), *Candida albicans* (33.3%), *Streptococcus gordonii* (16.7%), *Staphylococcus haemolyticus* (16.7%), *Neisseria oralis* (33.3%), *Corynebacterium amycolatum* (16.7%), *Kocuria rhizophila* (33.3%), *Lactobacillus rhamnosus* (16.7%). При посеве отделяемого из носа пациентов с atopическим дерматитом выявлены статистически достоверные различия для следующих микроорганизмов в зависимости от степени тяжести: в стадии ремиссии выявлены *Staphylococcus haemolyticus* (16.7%), *Staphylococcus lugdunensis* (11.1%), *Staphylococcus coritii* (11.1%); в стадии обострения с распространенной формой atopического дерматита выявлены *Proteus mirabilis* (16.7%), *Streptococcus vestibularis* (16.7%), *Streptococcus sobrinus* (16.7%), *Staphylococcus warneri* (16.7%), *Corynebacterium coyleae* (16.7%), *Lactobacillus plantarum* (16.7%). **Выводы.** Полученные нами результаты свидетельствуют о ферментативной недостаточности и значительных изменениях в качественном составе микробиоты у пациентов с atopическим дерматитом, что влечет за собой нарушение иммуномодулирующей функции организма.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, микробиота, ротоглотка, полость носа, кишечник, иммунопатогенез.

**Для ссылки:** Жестков, А.В. Оценка культурома отделяемого верхних дыхательных путей и содержимого толстой кишки у пациентов с atopическим дерматитом / А.В. Жестков, А.В. Лямин, О.О. Побежимова // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.17–25. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).17-25

## EVALUATION OF CULTUROMA OF THE DISCHARGE OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT AND THE CONTENTS OF THE COLON IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

**ZHESTKOV ALEXANDER V.**, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X, MD, D. Med. Sci., Professor, Chief of the Department of Clinical Microbiology, Allergology and Immunology, Samara State Medical University. 443079, Russia, Samara, Gagarina Str., 18, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

**LYAMIN ARTEM V.**, ORCID ID: 0000-0002-5905-1895, MD, D. Med. Sci., Associate Professor, Department of Clinical Microbiology, Allergology and Immunology, Samara State Medical University. 443079, Russia, Samara, Gagarina Str., 18, e-mail: avlyamin@rambler.ru

**Abstract. Aim.** The aim of the study is to study the species diversity of the microflora of the discharge of the nose, oropharynx and the contents of the colon in atopic dermatitis. **Material and methods.** The study included 80 patients with atopic dermatitis. Patients are divided into 3 groups depending on the severity of AD (Focusing on the SCORAD scale). The patients underwent collection of biomaterials from the oral and nasal cavities and intestines. Sowing of the material was carried out on an extended list of nutrient media. As a result of the MALDI-ToF mass spectrometry on the Microflex LT (Bruker, Germany), the resulting microorganisms were recognized by direct and extended deposition using formic acid. **Results and discussion.** When seeding feces patients from all groups, statistically significant differences were revealed for the following microorganisms, depending on the severity: Enterococcus faecium (61%), Streptococcus anginosus (16.7%), Parabacteroides distasonis (22.2%) were found in remission; at the stage of exacerbation with exacerbation of atopic dermatitis in the form of a limited form - Enterococcus faecalis (39.3%), Lactobacillus fermentum (16.1%), Streptococcus parasanguinis (9%); with a common form of exacerbation, Klebsiella pneumonia (50%), Klebsiella oxytoca (50%), Enterococcus mundtii (16.7%), Echerichia vulneris (16.7%), Lactobacillus salivarius (83.3%), Raoultella ornithinolytica (16.7%), Enterococcus avium (50%), Enterobacter asburie (16.7%), Citrobacter braaki (33.3%), Bacteroides vulgates (33.3%), Bifidobacterium adolescentis (16.7%), Enterococcus durans (16.7%), Lactobacillus crispatus (16.7%), Corynebacterium amycolatum (33.3%), Streptococcus sanguinis (16.7%). Inoculation of oropharyngeal discharge from patients with atopic dermatitis revealed statistically significant differences for the following microorganisms, depending on the severity: Streptococcus australis (11.1%) was detected in remission; in the stage of exacerbation with a limited form of atopic dermatitis, Rothia mucalaginosa (19.6%), Streptococcus salivarius (39.3%) were identified; in the stage of exacerbation with a widespread form of atopic dermatitis, Streptococcus anginosus (16.7%), Candida albicans (33.3%), Streptococcus gordonii (16.7%), Staphylococcus haemolyticus (16.7%), Neisseria oralis (33.3%), Corynebacterium amycolatum (16.7%), Kocuria rhizophila (33.3%), Lactobacillus rhamnosus (16.7%). Inoculation of nasal discharge from patients with atopic dermatitis revealed statistically significant differences for the following microorganisms, depending on the severity: Staphylococcus haemolyticus (16.7%), Staphylococcus lugdunensis (11.1%), Staphylococcus copitis (11.1%) were found in remission. At the stage of exacerbation with a widespread form of atopic dermatitis, Proteus mirabilis (16.7%), Streptococcus vestibularis (16.7%), Streptococcus sobrinus (16.7%), Staphylococcus warneri (16.7%), Corynebacterium coyleae (16.7%), Lactobacillus plantarum (16.7%). **Conclusion.** Our results indicate enzymatic deficiency and significant changes in the qualitative composition of the microbiota in people with atopic dermatitis, which violates the body's immunomodulating function.

**Key words:** atopic dermatitis, microbiota, oral cavity, nose, intestines, immunopathogenesis.

**For reference:** Zhestkov AV, Lyamin AV, Pobezhimova OO. Evaluation of the culturoma of the discharge of the upper respiratory tract and the contents of the colon in patients with atopic dermatitis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1):17–25. **DOI:** 10.20969/VSKM.2022.15(1).17-25

**Введение.** Атопический дерматит (АтД) – это хроническое аллергическое заболевание, характеризующееся кожными проявлениями ответных механизмов иммунной системы на воздействие патогенов извне. Часто проявляется в тяжелой форме, поражая кожу, может возникать в раннем грудном, детском возрасте. Заболевание обусловлено генетически и является хроническим [1]. АтД – практически самое распространенное воспалительное заболевание кожи (20%-40% среди заболеваний кожи во всем мире) как среди женщин, так и среди мужчин, [2]. АтД выявляется в основном в социально и экономически процветающих странах [3].

АтД ухудшает социализацию ребенка, вызывает его психологический дисбаланс [4]. АтД у детей является фактором риска «атопического марша» (поэтапного клинического проявления аллергических заболеваний). При сниженной иммунной ответной реакции организма АтД у детей может осложняться присоединением вторичной инфекции (вирусной, бактериальной, грибковой). Рост численности людей с проявлениями АтД, первый период обострения в грудном возрасте, отсутствие ремиссии, резистентность к известным методам лечения придают деталям

иммуннопатогенеза атопического дерматита особую актуальность [5].

Одним из факторов развития и прогрессирования АтД является нарушение микробиоты верхних дыхательных путей и кишечника, которые играют существенную роль в становлении иммунной системы ребенка и обладают протективным действием в отношении развития АтД. Способность бактерий заселять определенный биотоп тела человека обусловлена наличием факторов колонизации и персистенции [6].

Микробиота полости носа – один из главных элементов защитных факторов стабильности микробиоты верхних дыхательных путей организма. Микрофлора, живущая на слизистой оболочке носовой полости, является фильтром, который не дает патогенам проникнуть в организм через органы дыхательной системы. Ослабление защитных факторов нормальной микробиоты, а именно снижение преобладающей и угнетающей силы, может привести к воспалению в органах верхних дыхательных путей. Дисбаланс в микробиоценозе возникает вследствие изменения взаимодействий между бактериями. Так, например, при нарушении баланса в микробиоценозе слизистой

полости носа, формируется риск диссеминации золотистого стафилококка, что вызывает гнойные очаги инфекции разной локализации [7].

Число выявления и уровень экспрессии факторов колонизации и персистенции представителями нормальной микрофлоры носа зависят от возраста. Имеются различия в частоте проявления свойств микроорганизмами, обитающими на слизистой оболочке носа детей и взрослых. Представители рода *Staphylococcus*, выделенные от взрослых, чаще характеризовались антилизоцимной активностью (АЛА) (85,3% штаммов против 45,6% у детей), антиинтерфероновой активностью (АИА) (39,7% штаммов против 24,3% у детей), бактериоциногенностью (62,5% штаммов против 19,5% у детей) и антагонизмом против микрококков (73,5% против 30,5% у детей). Выявлены различия и в уровне экспрессии факторов персистенции микроорганизмами, обитающими на слизистой оболочке носа взрослых и детей. Среди разных таксонов микроорганизмов, выделенных от взрослых, уровень экспрессии АЛА был выше, чем у штаммов от детей. Среди стафилококков уровень экспрессии АЛА оказался в 2,5 раза выше в биоптатах слизистой оболочки носа у взрослых, чем у детей; среди коринобактерий – в 2,9 раз выше; среди энтеробактерий – в 3,3 раза выше, чем в биоптатах слизистой оболочки носа детей [8].

Микрофлора носоглотки, как и носовых ходов, представлена микрококками, коагулазоотрицательными стафилококками, нейссериями. Кроме того, со слизистой оболочки носоглотки также можно выделить бранхамеллы, гемофильные палочки, стрептококки, анаэробные кокки, вейлонеллы, бактериоиды. Таким образом, микрофлора слизистой носа здоровых людей разнообразна. Ее качественный и количественный состав зависит от возраста человека и микрофлоры окружающей среды [9].

Иногда отмечается взаимосвязь между количеством и частотой проявления различных таксонов нормальной микрофлоры на слизистой оболочке носа. Так, например, по значению ПМО (полный молекулярный ответ) коагулазоотрицательные стафилококки (представители нормальной основной микрофлоры) часто выявляются (от 72,0% до 96,6%) на слизистой оболочке носа как у взрослых, так и у детей. По количественному показателю нормальную микрофлору слизистой оболочки носа можно дифференцировать на три группы: основная, добавочная и случайная [10].

У взрослых основную микрофлору слизистой оболочки носа представляют коагулазоотрицательные стафилококки, микрококки, коринебактерии, стрептококки и бациллы. У детей основная микрофлора состоит только из коагулазоотрицательных стафилококков, микрококков, непатогенных коринебактерий, а стрептококки составляют добавочную флору.

Из микроценозов биотопов человека наиболее многообразна микрофлора органов дыхательной системы, особенно верхнего отдела. Она отлича-

ется своим нестабильным составом, где каждый микробиоценоз заменяется другим. В каждом отделе носоглотки – свой состав микробиоты.

Микробиота верхних дыхательных путей человека локализуется в трех биотопах: носовые ходы, носоглотка, ротоглотка [11]. Следующей по значимости после микрофлоры носовых ходов и носоглотки в развитии АтД можно расценивать микрофлору ротоглотки.

Наиболее обильна и разнообразна микрофлора ротоглотки, особенно поверхности миндалин. Аэробные микроорганизмы микрофлоры ротоглотки дифференцируются на три группы: индигенные, добавочные, транзиторные. Индигенная группа включает стрептококки (встречается в 100% случаев), представителей добавочной микрофлоры: коагулазоотрицательные стафилококки, коринебактерии, гемофильные палочки (встречаются у 25-50% людей), транзиторная группа микроорганизмов представлена различными видами энтеробактерий, псевдомонад, моракселл, микрококков (частота встречаемости транзиторной группы микроорганизмов находится в пределах 5-20%). Основная микрофлора слизистой оболочки миндалин состоит из представителей родов *Staphylococcus* (44,3%) и *Streptococcus* (40,2%).

Состояние микробного биоценоза миндалин зависит от частоты и уровня экспрессии факторов патогенности микробами-симбионтами, особенностей межмикробных взаимодействий в биотопе. На слизистой оболочке миндалин паразитируют микроорганизмы, характеризующиеся способностью проявлять определенные факторы патогенности. Наиболее часто обнаруживаются факторы патогенности у представителей родов *Staphylococcus* и *Aerococcus*. Изучение особенностей модификации факторов патогенности в условиях межмикробных взаимодействий показало, что в 77,3% случаев в биоценозе здоровых людей наблюдалось индифферентное действие. Отсутствие влияния друг на друга микробов-симбионтов нормофлоры по экспрессии факторов патогенности обеспечивает стабильность зубиоза миндалин здоровых людей [12].

В момент внутриутробного развития плода кишечник стерилен, но начиная с 22-й недели беременности кишечник колонизируется микроорганизмами. Уже в первые часы после рождения у плода обнаруживается микрофлора в кале. Если ребенок питается грудным молоком, насыщенным олигосахаридами, то преобладающие микроорганизмы в его кишечнике – *Bifidobacterium*. Если ребенок находится на искусственном вскармливании, то его микрофлора представляет собой смешение разнообразных микроорганизмов, но правильно подобранные молочные смеси могут убрать эти различия. К двухлетнему возрасту микробиота ребенка практически не отличается от микробиоты взрослого человека, что говорит об необходимости поддержания баланса микрофлоры кишечника в грудном возрасте [13].

Использование новых молекулярно-генетических технологий дает максимально точную информацию о количестве, генетической разнообразности и многообразии микроорганизмов микробиоты, в то же время результаты клинических исследований демонстрируют, что микробиота играет одну из главных ролей в иммунопатогенезе различных заболеваний [14]. По данным литературы известно, что микробиоценоз кишечника – исторически устоявшийся симбиоз многочисленных микроорганизмов, живущий в уравновешенном «микроклимате», образующий взаимосвязи между микроорганизмами, имеющими свое место в экологической нише и играющими не последнюю роль в формировании здоровья человека [15]. Структура микробиоценоза любого индивидуума персональная и используется как генетический признак [16]. В настоящее время выделено около 5000 видов микроорганизмов, таксономическую принадлежность которых довольно сложно определить в обычных лабораторных условиях [17]. Человек и микробиоценоз его кишечника создают прочный взаимовыгодный симбиоз. Метаболизм в таком «содружестве» контролируется ферментами, которые кодируются как геномом человека, так и геномом микробиоценоза [18].

Микробиоценоз толстого отдела кишки наиболее многочисленный по содержанию микроорганизмов, и содержит 60% всей микрофлоры организма, включает в себя 17 семейств, 45 родов и более 1000 видов микроорганизмов. Общий вес бактерий, живущих в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) здорового индивида, может быть до 2,5-3 кг. В таком тесном «микроклимате» наблюдаются многочисленные типы связей как между микроорганизмами, так и между микро – и макроорганизмом (мутуализм, паразитизм, комменсализм) [19].

Исходя из этого, важные составляющие (пептидогликаны, липополисахариды, бактериальные ДНК и суперантигены) микробиоценоза верхнего отдела дыхательного тракта и кишечника активизируют врожденный и приобретенный иммунитет, иммунную резистентность и контролируют развитие воспалительных реакций. В тоже время, происходит важный вид контроля над передачей информации генома микроорганизмов, который зависит от насыщенности их популяции (Quorum Sensing (QS)). При участии сигнальных молекул QS систем происходит межклеточная коммуникация бактерий в популяциях, обеспечивающая координированный ответ бактерий на изменение условий среды [20].

Таким образом, микрофлора носовых ходов, ротоглотки и кишечника является важным фактором как с точки зрения предотвращения, так и развития АТД, а изучение видового разнообразия микроорганизмов, указанных микробиологических ниш является актуальной задачей современной аллергологии, иммунологии и микробиологии.

**Цель исследования:** изучить видовое разнообразие микрофлоры отделяемого верхних дыхательных путей и содержимого толстой кишки у пациентов с атопическим дерматитом.

**Материалы и методы.** В исследование включены 80 человек мужского пола в возрасте от 16 до 20 лет, страдающих атопическим дерматитом. Больные находились на различных стадиях заболевания: в стадии ремиссии (SCORAD $\leq$ 10) (Scoring of Atopic Dermatitis - полуколичественная шкала для оценки степени тяжести атопического дерматита) – 18 человек, в стадии обострения, ограниченная форма (SCORAD $\leq$ 40) – 56 человек, в стадии обострения, распространенная форма (SCORAD $\leq$ 55) – 6 человек. Длительность атопического дерматита у обследованных – более 5 лет. Участники исследования, входившие в группу ремиссии, лекарственные средства не принимали, в группе с ограниченной формой обострения – аппликации крема 0,1% гидрокортизона бутират на очаги, антигистаминные препараты (цетиризин), эмолиенты; участники исследования, входившие в группу с распространенной формой обострения, принимали антигистаминный препарат хлоропирамингидрохлорид, проводилась УФ-терапия (воздействие на организм ультрафиолетовым излучением), назначались эмолиенты согласно федеральным клиническим рекомендациям (Федеральные клинические рекомендации. Дерматология, 2020).

Для проведения микробиологического исследования взятие биоматериала и его транспортировка проводились в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» (2005). Кишечное содержимое помещалось в стерильный контейнер. Взятие мазка со стенок ротовой и носовой полости осуществлялось стерильным ватным тампоном. В пробирке с транспортной средой материал транспортировался в микробиологическую лабораторию. Секреты изучаемых отделов организма сеяли на обширный список питательных сред: универсальные хромогенные среды, 5%-ный кровяной агар, шоколадный агар, селективные среды для выделения лакто- и бифидобактерий, клостридий, облигатных анаэробов, вейлонелл, неферментирующих грамотрицательных бактерий, энтеробактерий; среду Сабуро (HiMedia, Индия). Инкубация посевов происходила в кислородных и безкислородных условиях (с применением газогенерирующих пакетов), при температуре 37°C в течение 5 дней. Определение видовой принадлежности всех микроорганизмов, выросших на питательных средах, проводилось при помощи MALDI-ToF масс-спектрометрии на аппарате MicroflexLT (Bruker, Германия) методом прямого нанесения и расширенного нанесения с использованием муравьиной кислоты.

При помощи параметрической и непараметрической оценки результатов проведена статистическая обработка данных. В электронных та-

блицях MicrosoftOfficeExcel (2016) проводилось накопление, коррекция, классификация первоначальных данных и изображение окончательных результатов. Статистическая оценка происходила с помощью программы STATISTICA 13.3 (StatSoft.Inc). Номинальные результаты характеризовались с выделением абсолютных значений и процентных частей. Сопоставление номинальных результатов происходило при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, критическое значение уровня значимости (p) – менее 0,05. Пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования, которое проводилось в строгом соответствии с международными требованиями и российскими этическими принципами и нормами с одобрения Биоэтического комитета ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

**Результаты и обсуждение.** В результате посева содержимого толстой кишки 80 пациентов с АД, находящихся в разной стадии заболевания, были выделены представители 50 видов микроорганизмов (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Hafnia*, *Echerichia*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*) (таблица 1).

*K. pneumonia*, *K. oxytoca*, *E. mundtii*, *E. vulneris*, *L. salivarius*, *E. faecium*, *S. angnosus*, *R. ornithinolytica*, *E. avium*, *E. asburie*, *C. braaki*, *B. vulgates*, *P. distasonis*, *B. adolescentis*, *E. durans*, *L. crispatus*, *C. amycolatum*, *S. sanguinis* достоверно чаще встречались при посеве содержимого толстой кишки у пациентов с распространенной формой атопического дерматита.

Таблица 1.  
**Видовое разнообразие микроорганизмов кишечного содержимого у пациентов с атопическим дерматитом различной степени тяжести**

Table 1.  
**Species diversity of intestinal microorganisms in patients with AD with varying severity**

| Бактерии<br>Bacteria                | 18 чел.<br>Ремиссия SCORAD*<br>≤ 10   |   | 56 чел.<br>Ограниченная<br>форма<br>Л.ст.т SCORAD ≤ 40 |   | 6 чел.<br>Распространенная<br>форма<br>Ср.ст.т SCORAD ≤ 55 |   | $\chi^2$ ** | P***  |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---|--|---|--|---|-------------|-------|
|                                     | 18 people<br>Remission<br>SCORAD ≤ 10 |   | 56 people<br>limited form<br>SCORAD ≤ 40               |   | 6 people<br>Common form<br>SCORAD ≤ 55                     |   |             |       |
|                                     | %                                     | Абсолютное<br>число<br>Absolute<br>number | %  | Абсолютное<br>число<br>Absolute<br>number | %  | Абсолютное<br>число<br>Absolute<br>number |             |       |
| <i>Klebsiella pneumonia</i>         | 27,8                                  | 5   | 9,0  | 5   | 50,0   | 3   | 8,985       | 0,012 |
| <i>Enterococcus faecalis</i>        | 88,9                                  | 16  | 39,3   | 22  | 66,7   | 4   | 13,962      | 0,001 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>           | 5,6                                   | 1   | 1,8  | 1   | 50,0   | 3   | 21,520      | 0,001 |
| <i>Enterococcus mundtii</i>         | -                                     | -   | -  | -   | 16,7   | 1   | 12,489      | 0,002 |
| <i>Echerichia vulneris</i>          | -                                     | -   | -  | -   | 16,7   | 1   | 11,822      | 0,003 |
| <i>Lactobacillus fermentum</i>      | 50,0                                  | 9   | 16,1   | 9   | 66,7   | 4   | 12,856      | 0,002 |
| <i>Lactobacillus salivarius</i>     | 5,6                                   | 1   | 7,1  | 4   | 83,3   | 5   | 29,787      | 0,001 |
| <i>Enterococcus faecium</i>         | 61,0                                  | 11  | 14,3   | 8   | 33,3   | 2   | 15,596      | 0,001 |
| <i>Streptococcus angnosus</i>       | 16,7                                  | 3   | -  | -   | -  | -   | 10,736      | 0,005 |
| <i>Raoultella ornithinolytica</i>   | 11,1                                  | 2   | -  | -   | 16,7   | 1   | 7,658       | 0,022 |
| <i>Streptococcus parasanguinis</i>  | 33,3                                  | 6   | 9,0  | 5   | 33,3   | 2   | 7,352       | 0,026 |
| <i>Enterococcus avium</i>           | -                                     | -   | -  | -   | 50,0   | 3   | 38,442      | 0,001 |
| <i>Enterobacterasburie</i>          | -                                     | -   | -  | -   | 16,7   | 1   | 12,489      | 0,002 |
| <i>Citrobacter braaki</i>           | -                                     | -   | -  | -   | 33,3   | 2   | 25,299      | 0,001 |
| <i>Bacteroides vulgates</i>         | 5,6                                   | 1   | 5,4  | 3   | 33,3   | 2   | 6,241       | 0,045 |
| <i>Parabacteroides distasonis</i>   | 22,2                                  | 4   | -  | -   | -  | -   | 14,503      | 0,001 |
| <i>Bifidobacterium adolescentis</i> | -                                     | -   | -  | -   | 16,7   | 1   | 12,489      | 0,002 |
| <i>Enterococcus durans</i>          | 11,1                                  | 2   | -  | -   | 16,7   | 1   | 7,658       | 0,022 |
| <i>Lactobacillus crispatus</i>      | -                                     | -   | -  | -   | 16,7   | 1   | 12,489      | 0,002 |
| <i>Corynebacterium amycolatum</i>   | -                                     | -   | -  | -   | 33,3   | 2   | 25,299      | 0,001 |
| <i>Streptococcus sanguinis</i>      | -                                     | -   | -  | -   | 16,7   | 1   | 12,489      | 0,002 |

Примечание: \*SCORAD – (Scoring of Atopic Dermatitis) шкала степени тяжести атопического дерматита. \*\* $\chi^2$  – оценка статистической значимости различий. \*\*\*P – расчетная вероятность ошибки.

Note: \* SCORAD – (Scoring of Atopic Dermatitis) atopic dermatitis severity scale. \*\* $\chi^2$  - assessment of the statistical significance of differences \*\*\*P – calculated error probability.

*E. faecalis*, *L. fermentum*, *S. Parasanguinis* достоверно реже встречались при посеве содержимого толстой кишки у пациентов с ограниченной формой атопического дерматита.

*K. pneumonia*, *K. oxytoca*, *E. vulneris*, *R. ornithinolytica*, *E. asburie*, *C. Braaki* являются условно-патогенными микроорганизмами, которые, по данным научных источников, относятся к энтеробактериям, способствующим повышению уровня гистамина [21].

*E. mundtii*, *E. avium*, *E. durans* относятся к группе энтерококков, которые участвуют в иммунопатогенезе организма равносильно иммунному воспалительному ответу клеток Th1, с учетом соотношений цитокинов TNF- $\alpha$ /IL-10, и IL- $\beta$ /IL-10 [22].

*L. salivarius*, *L. crispatus* принимают участие в иммунном ответе организма, влияя на уровень синтеза провоспалительных цитокинов: ингибируют синтез IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-22 и активируют синтез IL-10, IL-4 [23].

При посеве отделяемого из ротоглотки (таблица 2) у 80 пациентов с АД, находящихся в разной стадии заболевания, было выделено 58 микроорганизмов разных видов (*Streptococcus*, *Rothia*, *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Candida*, *Neisseria*, *Klebsiella*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Proteus*, *Gemellasanguinis*, *Haemophilus*, *Lactobacillus*, *Acinetobacter*, *Acidovorax*, *Moraxella*, *Granulicatella*, *Kocuria*, *Fusobacterium*, *Stenotrophomonas*).

Таблица 2.

**Видовое разнообразие микроорганизмов ротоглотки у пациентов с АД различной степени тяжести**

Table 2.

**Species diversity of oropharyngeal microorganisms in patients with AD with varying severity**

| Бактерии<br>Bacteria               | 18 чел.<br>Ремиссия SCORAD*<br>≤ 10   |                                     | 56 чел.<br>Ограниченная форма<br>Л.ст.т SCORAD ≤ 40 |                                     | 6 чел.<br>Распространенная форма<br>Ср.ст.т SCORAD ≤ 55 |                                     | $\chi^2$ ** | P***  |
|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|-------------|-------|
|                                    | 18 people<br>Remission<br>SCORAD ≤ 10 |                                     | 56 people<br>limited form<br>SCORAD ≤ 40            |                                     | 6 people<br>Common form<br>SCORAD ≤ 55                  |                                     |             |       |
|                                    | %                                     | Абсолютное число<br>Absolute number | %   | Абсолютное число<br>Absolute number | %   | Абсолютное число<br>Absolute number |             |       |
| <i>Streptococcus anginosus</i>     | -                                     | -                                   | -   | -                                   | 16,7  | 1                                   | 12,489      | 0,002 |
| <i>Candida albicans</i>            | -                                     | -                                   | 1,8   | 1                                   | 33,3  | 2                                   | 15,848      | 0,001 |
| <i>Streptococcus gordonii</i>      | 5,6                                   | 1                                   | -   | -                                   | 16,7  | 1                                   | 7,066       | 0,030 |
| <i>Rothia mucalaginosa</i>         | 44,4                                  | 8                                   | 19,6  | 11                                  | 50,0  | 3                                   | 5,850       | 0,054 |
| <i>Streptococcus salivarius</i>    | 83,3                                  | 15                                  | 39,3  | 22                                  | 83,3  | 5                                   | 13,071      | 0,002 |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | -                                     | -                                   | -   | -                                   | 16,7  | 1                                   | 12,489      | 0,002 |
| <i>Streptococcus australis</i>     | 11,1                                  | 2                                   | -   | -                                   | -   | -                                   | 7,066       | 0,030 |
| <i>Neisseria oralis</i>            | -                                     | -                                   | -   | -                                   | 33,3  | 2                                   | 25,299      | 0,001 |
| <i>Corynebacterium amycolatum</i>  | -                                     | -                                   | -   | -                                   | 16,7  | 1                                   | 12,489      | 0,002 |
| <i>Kocuria rhizophila</i>          | -                                     | -                                   | -   | -                                   | 33,3  | 2                                   | 25,299      | 0,001 |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i>     | -                                     | -                                   | -   | -                                   | 16,7  | 1                                   | 12,489      | 0,002 |

Примечание: \*SCORAD – (Scoring of Atopic Dermatitis) шкала степени тяжести атопического дерматита. \*\* $\chi^2$  – оценка статистической значимости различий. \*\*\*P – расчетная вероятность ошибки.

Note: \* SCORAD – (Scoring of Atopic Dermatitis) atopic dermatitis severity scale. \*\* $\chi^2$  - assessment of the statistical significance of differences \*\*\*P – calculated error probability.

*S. anginosus*, *C. albicans*, *S. gordonii*, *S. haemolyticus*, *S. australis*, *N. oralis*, *C. amycolatum*, *K. rhizophila*, *L. rhamnosus* достоверно чаще встречались при посеве отделяемого из ротоглотки у пациентов с распространенной формой атопического дерматита.

*R. mucalaginosa*, *S. salivarius* достоверно реже встречались при посеве отделяемого из рото-

глотки у пациентов с ограниченной формой атопического дерматита.

Липопротеины, которые являются основным фактором вирулентности *S. gordonii*, непосредственно распознаются гетеродимерами, состоящими из толл-подобного рецептора (TLR). Такие рецепторы находятся на мембранах клетках-хозяевах, на таких как клетки периодонтальной

связки, клетки пульпы зуба, дендритные клетки, макрофаги и интерстициальные клетки клапана сердца. После активации TLR2 происходит первичный ответ миелоидной дифференцировки 88 (MyD88), при этом активируется так называемая адапторная молекула TLR2, которая опосредует активацию транскрипции ядерного фактора - каппа В (NF-κB), что приводит к продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-1β, TNF-α, IL-12p70) и хемокинов (COX-2), а также созреванию и проникновению иммунных клеток в очаги поражения. Эти процессы способствуют развитию воспалительных реакций в организме [24].

Метод обратной транскрипции при химическом анализе антигена *S. anginosus* выявил, что 10 мкг/мл антигена *S. anginosus* индуцирует транскрипцию мРНК TNF-α, IL-β, IL-6 [25].

В результате посева отделяемого из носовой полости (таблица 3) 80 пациентов с АтД, находящихся в разной стадии заболевания, было выделено 35 микроорганизмов разных видов (*Staphylococcus*, *Corynebacter*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Kokuria*, *Dolosigranulum*, *Brevibacterium*, *Proteus*, *Micrococcus*, *Moraxella*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Rothia*, *Dermabacter*, *Burkholderia*).

Таблица 3.

**Видовое разнообразие микроорганизмов носовых ходов у пациентов с АтД различной степени тяжести**

Table 3.

**Species diversity of nasal microorganisms in patients with AD with varying severity**

| Бактерии<br>Bacteria               | 18 чел.<br>Ремиссия SCORAD*<br>≤ 10   |   | 56 чел.<br>Ограниченная<br>форма<br>Л.ст.т SCORAD ≤ 40 |   | 6 чел.<br>Распространенная<br>форма<br>Ср.ст.т SCORAD ≤ 55 |   | χ <sup>2</sup> ** | P***  |
|------------------------------------|---------------------------------------|---|--|---|--|---|-------------------|-------|
|                                    | 18 people<br>Remission<br>SCORAD ≤ 10 |   | 56 people<br>limited form<br>SCORAD ≤ 40               |   | 6 people<br>Common form<br>SCORAD ≤ 55                     |   |                   |       |
|                                    | %                                     | Абсолютное<br>число<br>Absolute<br>number | %  | Абсолютное<br>число<br>Absolute<br>number | %  | Абсолютное<br>число<br>Absolute<br>number |                   |       |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 16,7                                  | 3   | 1,8  | 1   | -  | -   | 6,692             | 0,036 |
| <i>Brevibacterium paucivorans</i>  | -                                     | -   | 1,8  | 1   | -  | -   | 0,434             | 0,036 |
| <i>Proteus mirabilis</i>           | -                                     | -   | -  | -   | 16,7   | 1   | 12,489            | 0,002 |
| <i>Streptococcus vestibularis</i>  | -                                     | -   | -  | -   | 16,7   | 1   | 12,489            | 0,002 |
| <i>Staphylococcus lugdunensis</i>  | 11,1                                  | 2   | -  | -   | -  | -   | 7,066             | 0,030 |
| <i>Streptococcus sobrinus</i>      | -                                     | -   | -  | -   | 16,7   | 1   | 12,489            | 0,002 |
| <i>Staphylococcus copitis</i>      | 11,1                                  | 2   | -  | -   | -  | -   | 6,355             | 0,042 |
| <i>Staphylococcus warneri</i>      | 5,6                                   | 1   | -  | -   | 16,7   | 1   | 12,489            | 0,002 |
| <i>Corynebacterium coyleae</i>     | -                                     | -   | -  | -   | 16,7   | 1   | 12,489            | 0,002 |
| <i>Lactobacillus plantarum</i>     | -                                     | -   | -  | -   | 16,7   | 1   | 12,489            | 0,002 |

Примечание: \*SCORAD – (Scoring of Atopic Dermatitis) шкала степени тяжести атопического дерматита. \*\*χ<sup>2</sup> – оценка статистической значимости различий. \*\*\*P – расчетная вероятность ошибки.

Note: \* SCORAD – (Scoring of Atopic Dermatitis) atopic dermatitis severity scale. \*\*χ<sup>2</sup> - assessment of the statistical significance of differences \*\*\*P – calculated error probability.

*P. mirabilis*, *S. vestibularis*, *S. sobrinus*, *S. warneri*, *C. coyleae*, *L. plantarum* достоверно чаще встречались при посеве содержимого носа у пациентов с распространенной формой атопического дерматита.

*B. paucivorans* достоверно реже встречались при посеве содержимого носа у пациентов с ограниченной формой атопического дерматита.

*P. mirabilis* индуцирует деградацию антител, антимикробных пептидов и протеазу IgA, которая является детерминантой вирулентности *P. mirabilis*.

Эффективность иммунного ответа организма снижается при секреции протеиназы *P. mirabilis*, которая расщепляет IgG до фрагментов, имеющих дефектные иммунные эффекторные функции [26].

*S. sobrinus*, сохраняющиеся в биопленках ротовой полости, ферментируют углеводы и производят органические кислоты, что способствует снижению pH ротовой полости и к деминерализации зуба. *S. sobrinus* синтезирует пептид, ингибирующий иммунную активность организма, подавляя тем самым ответную реакцию антител.

Участок гена, кодирующий этот пептид, гомологичен енолазам нескольких организмов. Рекомбинантная енолаза *S. sobrinus* ингибирует первичный иммунный ответ против антигенов Th, что носит избирательный характер, т.к. при анализе иммунного ответа против других антигенов данной иммуносупрессии не выявлено. Кроме того, рекомбинантная енолаза *S. sobrinus* индуцирует синтез IL-10 [27].

**Выводы.** Данное исследование показало многообразие и неоднородность бактериальных составляющих микробиоценоза носовых ходов, ротоглотки и кишечного содержимого у пациентов с АтД на разных стадиях заболевания. Ярко выраженный дисбаланс микроорганизмов обнаружен у пациентов, находящихся в стадии обострения с распространенной формой заболевания, что свидетельствует о ферментативной недостаточности, наличии дисбактериоза у людей, страдающих АтД, что влечет за собой нарушение иммуномодулирующей функции организма. Полученные нами данные подтверждают данные литературы о существенной роли микробиоты организма в поддержании иммунной системы и в протективном действии в формировании атопического дерматита.

**Прозрачность исследования.** Спонсорской поддержки исследование не имело. Авторы несут полную ответственность за предоставленные окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мирзоян В.Л., Разнатовский К.И., Монахов К.Н. Атопический дерматит. Алгоритмы диагностики и лечения: учебное пособие // СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. – 64 с. [Mirozyn VL, Raznatovskii KI, Monaxov KN. Atopicheskiidermatit; Algoritmidiagnostiki i lechenia [Atopic dermatitis; Diagnostic and treatment algorithms: textbook]. Sankt – Peterburg: Severo-Zapadnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet imeni I I Mechnikova [Saint Petersburg: Northwestern State Medical University named after I I Mechnikov]. 2018; 64 p. (In Russ.)].
2. Козин В.М., Козина Ю.В. Клиническая дерматология: учебно-методическое пособие // Витебск: ВГМУ, 2020. – 182 с. [Kozin VM, Kozina UV. Klinicheskay dermatologia: uchebno-metodicheskoe posobie [Clinical dermatology: teaching aid]. Vitebsk: VGMU [Vitebsk: VSMU]. 2020; 182 p. (In Russ.)].
3. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник, 2-е изд., перераб. и доп. // М.: Гэотар-Медиа, 2015. – 528 с. [Khaitov RM. Immunologia: Uchebnik

[Immunology: Textbook]. Moskva: Geotar-Media [Moscow: Geotar-Media]. 2015; 2: 528 p. (In Russ.)].

4. Ковальчук Л.В., Игнатъева Г.А., Ганковская Л.В. Иммунология: практикум // М.: Гэотар-Медиа, 2015. – 176 с. [Kovalchuk LB., Ignateva GA., Gankovskay LV. Immunologia: praktikum [Immunology: workshop]. Moskva: Geotar-Media [Moscow: Geotar-Media]. 2015; 176 p. (In Russ.)].
5. Костинов М.П., Чучалин А.Г. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине // М.: ООО «АТМО», 2016. – 203 с. [Kostinov MP, Chuchalin AG. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoy medicine [Clinical Immunology Guide to Respiratory Medicine]. Moskva: ООО «АТМО» [Moscow: ООО «АТМО»]. 2016; 203 p. (In Russ.)].
6. Мигачева Н.Б. Распространенность атопического дерматита у детей школьного возраста г. Самары // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – Т.3, вып. 58. – С. 38-44. [Migacheva NB. Rasprostranennost atopicheskogo dermatita u detey shkolnogo vozrasta goroda Samara [Prevalence of atopic dermatitis in schoolchildren in Samara]. Allergologia i immunologia v pediatrii [Allergology and immunology in pediatrics]. 2019; 3 (58): 38-44. (In Russ.)].
7. Колтуков В.К., Казюкова Т.В., Айрапетян А.С., Антипова Н.В. Атопический дерматит в детском возрасте // Медицинский совет. – 2015. – Т.1, вып. 2. – С. 60-65. [Koltukov VK, Kazukova TV, Ayrapetyn AS, Antipova NV. Atopicheskii dermatit v detskom vozraste [Atopic dermatitis in childhood]. Meditsinskii sovet [Medical Council]. 2015; 1 (2): 60-65. (In Russ.)].
8. Dagmar Simon, Andreas Wollenberg, Harald Renz, Hans-Uwe Simon. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. International Archives of Allergology and Immunology. 2019; 178 (3): 207-218. DOI: 10.1159/000497383.
9. Svetlana Saini, Milind Pansare. New ideas and treatments for atopic dermatitis. North American Pediatric Clinical Cases. 2019; 66 (5): 1021-1033. DOI: 10.1016/j.pcl.2019.06.008.
10. Jennifer B Mancuso, Stephanie S Lee, Amy S Paller, Yukihiko Ohya, Lawrence F Eichenfield. Management of severe atopic dermatitis in children. Allergy and Clinical Immunology. On practice. 2021; 9 (4): 1462-1472. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.017.
11. Hiwell K Williams, Joanne Chalmers. Prevention of atopic dermatitis. Actadermatovenerologica. 2020; 10 (12): 213. DOI: 10.2340/00015555-3516.
12. Lina J Suarez, Hernan Garson, SilieArboleda, Adriana Rodriguez. Dysbacteriosis of the oral cavity and autoimmunity: from local periodontal reactions to unbalanced systemic immunity. The

- boundaries of immunology. 2020; 1 (3): 591. DOI: 10.3389/fimmu.2020.591255.
13. Bo Yan, Yingqi Chen, Catherine Stanton, R Paul Ross, Yuan-Kun Li, Jianxin Zhao, Hao Zhang, Wei Chen. Species-level composition of bifidobacteria and lactobacilli and diversity of intestinal microbiota in infants up to 6 weeks of age. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (13): 3036. DOI: 10.3390 / ijms20133306.
  14. Ian M Sims, Gerald W Tannock. Galacto- and fructooligosaccharides used for the growth in cocultures of bifidobacteria species characteristic of the intestines of infants. *Applied and Environmental Microbiolog.* 2020; 86 (11): 214. DOI: 10.1128/AEM.00214-20.
  15. William E Ruff, Teri M. Grayling, Martin A. Kriegel. Host-Microbiota Interaction in Immune-Mediated Diseases. *Surveys of nature. Microbiota*. 2020; 18 (9): 521. DOI: 10.1038/s41579-020-0367-2.
  16. Salvucci E. Superorganism of the human microbiome and its modulation to restore health. *International Journal of Food Science and Nutrition*. 2019; 70 (7): 781. DOI: 10.1080/09637486.2019.1580682.
  17. Christa M Felix, ShehaTahsin, Xin-Jung Joyce Wu. Host-Microbiota Interaction in Mediating Immune Disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018; 1417 (1): 57. DOI: 10.1111/nyas.13508.
  18. Maran L Sprouse, Nicholas Bates, Christa M Felix, Xin-Jung Joyce Wu. Influence of gut microbiota on gut autoimmunity: a focus on T-lymphocytes. *Immunology*. 2019; 156 (4): 305. DOI: 10.1111/imm.13037.
  19. Li-Na Dong, Mu Wang, Jian Guo, Jun-Ping Wang. Role of gut microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. *Chinese Medical Journal*. 2019; 132 (13): 1610. DOI: 10.1097/CM9.000000000000290.
  20. Taichi Suzuki, Ruth I Lei. The role of microbiota in human genetic adaptation. *Science (New York)*. 2020; 370 (6521): 82. DOI: 10.1126/science.aaz6827.
  21. Arika Mustafa, Muhammad Ibrahim, Muhammad Asif Rashid, SumairaKanwal, Annam Hussein, Asma Sami, Raza Ahmed, Zhu Bo. Genome-wide analysis of four strains of the *Enterobacter cloacae* complex type: understanding the virulence and adaptation of the niche. *Scientific representative*. 2020; 10 (1): 8150. DOI: 10.1038/s41598-020-65001-4.
  22. Paula Karasi, Sylvia Maria Rasedo, Claudine Jacot, Anne Marie Ely, Maria de Los Angeles Serradell, Maria C Urdachi. *Enterococcus durans* EP1 is a promising anti-inflammatory probiotic capable of stimulating sIgA and increasing *Faecalibacterium prausnitzii* abundance. *The boundaries of immunology*. 2017; 8 (1): 88. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00088.
  23. Holowacz S, Blondeau C, Guinobert I, Guilbot A, Hidalgo S, Bisson JF. *Lactobacillus salivarius* LA307 and *Lactobacillus rhamnosus* LA305 attenuate skin inflammation in mice. *Benef Microbes*. 2018; 9 (2): 299-309. DOI: 10.3920/BM2017.0084.
  24. Ok-Jin Park, Yongkag Kwon, Chaeyeon Park, Yoon JooSeo, Park Tae Hwan, Songho Jung, Jinteklm, Chul Hui Yun, Seung Hyun Han. *Streptococcus gordonii*: pathogenesis and host response to components of its cell wall. *Microorganisms*. 2020; 8 (12): 1852. DOI: 10.3390/microorganisms8121852.
  25. Anshu Babbar, Venkatesan Naveen Kumar, Rene Bergmann, Israel Barrantes, Dietmar H. Pieper, Andreas Itzek, D Patrick Nietzsche-Schmitz. Members of a new subgroup of *Streptococcus anginosus* possess virulence-related genes previously seen in *Streptococcus pyogenes*. *International Journal of Medical Microbiology*. 2017; 307 (3): 174. DOI: 10.1016/j.ijmm.2017.02.002.
  26. LM Loomes, M.A. Kerr, BW Senior. In vitro and in vivo cleavage of immunoglobulin G by proteinase secreted by the urinary tract pathogen *Proteus mirabilis*. *Journal of Medical Microbiology*. 1993; 39 (3): 225. DOI: 10.1099/00222615-39-3-225.
  27. Isabel Veiga-Malta, Margarida Duarte, Marcia Dinis, Delfina Tavares, ArnaldoVideira, Paula Ferreira. *Streptococcus sobrinus* enolase is an immunosuppressive protein. *Cell microbiology*. 2004; 6 (1): 79. DOI: 10.1046/j.1462-5822.2003.00344.x