

Изучение особенностей микробного состава содержимого лунки после удаления (экстракции) зуба при воспалительных заболеваниях тканей пародонта

Д.А. Шмаров¹, Т.И. Сашкина², И.В. Салдусова^{3*}, Ю.Ф. Шубина⁴, А.В. Яскевич¹

¹Федеральное Медико-Биологическое Агентство РФ (ФМБА РОССИИ), Москва,

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва,

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

⁴ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Studies on features of the microbial content in a tooth hole after tooth extraction in patients with inflammatory periodontal disease

D.A. Shmarov¹, T.I. Sashkina², I.V. Saldusova^{3*}, J.F. Shubina⁴, A.V. Yaskевич¹

¹Federal Medical-Biological Agency (FMBA), Moscow, Russia,

²Pirogov Medical University, Moscow, Russia,

³Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

⁴Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

E-mail: izya-08@mail.ru

Аннотация

Состояние микробиоценоза пародонта изучено недостаточно, а его адекватная оценка представляет определенные трудности. **Цель исследования:** изучение микрофлоры в тканях пародонта с помощью классических бактериологических методов, масс-спектрометрии и полимеразной цепной реакции и анализ совместной встречаемости отдельных представителей. **Материалы и методы.** Были исследованы 64 образца материала, взятого непосредственно из лунки после удаления зубов, полученных от 59 пациентов в возрасте от 19 до 86 лет с заболеваниями пародонта: хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) и хронический периодонтит (ХП). Для анализа совместной (парной) встречаемости использовали точный метод Фишера с построением четырехпольных таблиц. **Результаты.** Установлено, что *Streptococcus* и грибы рода *Candida albicans* проявляют антагонизм в отношении друг друга, как при ХГП, так и при ХП. Антагонизм у *Streptococcus* в отношении *Staphylococcus* был более выражен при ХГП. Между *Herpes simplex virus* грибами *Candida albicans* существует симбиоз, но только при ХГП. Антагонистические взаимодействия между *Candida albicans* и *Streptococcus* при ХГП в присутствии вируса более выражены, чем в его отсутствии. Это может указывать на содействие этих вирусов колонизации пародонта грибковой флорой.

Ключевые слова: микробиоценоз, пародонтит, периодонтит, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Candida albicans*, *Herpesviridae*.

Abstract

Periodontal microbiocenosis is not well studied yet, and its adequate assessment is a challenging one. **Objective.** The aim of the present work was to study the microflora in periodontal tissues using classical bacteriological methods, mass spectrometry and polymerase chain reaction as well as to analyze the co-occurrence of separate microbial forms. **Material and methods.** 64 samples of the material were taken directly from the hole after tooth extraction in 59 patients with periodontal disease aged 19 - 86: chronic generalized parodontitis (CGP) and chronic periodontitis (CP). The Fischer's exact test with the construction of four-fold contingency tables was used. **Results:** As it has been found out, *Streptococcus* and *Candida albicans* show the antagonism towards each other, both in CGP and in CP patients. The antagonism between *Streptococcus* and *Staphylococcus* was more pronounced in CGP. *Herpes simplex viruses* are symbiotic to *Candida albicans*, but only in CGP. Antagonism between *Candida albicans* and *Streptococcus* in CGP is more pronounced when viruses are present. This may indicate that these viruses promote periodontal colonization with fungal flora.

Key words: microbiocenosis parodontitis, periodontitis, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Candida albicans*, *herpesviridae*.

Ссылка для цитирования: Шмаров Д.А., Сашкина Т.И., Салдусова И.В., Шубина Ю.Ф., Яскевич А.В. Изучение особенностей микробного состава содержимого лунки после удаления (экстракции) зуба при воспалительных заболеваниях тканей пародонта. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2021; 2: 36-42.

Микробиоценозы различных биотопов пародонта, представляют собой весьма сложные системы, которые характеризуются необычайным

разнообразием входящих в его состав представителей микрофлоры. Формирование определенного микробного пейзажа происходит в результате взаимодействия не только между микробами и макроорганизмом, но и в значительной степени между самими микроорганизмами [1, 2]. Это приводит к созданию в каждом случае того или иного «микробного портрета», обладающего определенными качественными характеристиками.

Между отдельными представителями микробного сообщества существуют конкурентные и симбиотические взаимоотношения. В связи с этим вопрос о роли ассоциаций микроорганизмов, не только бактерий, но также вирусов и грибов, в изменении морфофизиологического статуса тканей пародонта и организма в целом остается открытым.

Микрофлора ротовой полости очень разнообразна, включает бактерии, грибы, вирусы; некоторые из них связаны с воспалительными процессами в тканях пародонта [3]. Состояние микробного гомеостаза пародонта изучено недостаточно, а его адекватная оценка представляет определенные трудности [4]. В то же время показано, что существует тесная связь между состоянием пародонтальных тканей и соматическими заболеваниями [5].

Появляются более современные методы, позволяющие на новом уровне провести изучение микрофлоры ротовой полости и оценить взаимодействия отдельных представителей [6-8]. Изучение условно-патогенной микрофлоры при воспалительных заболеваниях пародонта определило цель настоящего исследования.

Цель: изучить микрофлору в лунке после экстракции зуба с помощью классических бактериологических методов, масс-спектрометрии и полимеразной цепной реакции и проанализировать совместную встречаемость отдельных представителей.

Материалы и методы

Исследованы 64 образца материала, взятого непосредственно из лунки после экстракции зубов, полученных от 59 пациентов в возрасте от 19 до 86 лет с заболеваниями пародонта: хроническим генерализованным пародонтитом и хроническим верхушечным периодонтитом. Пробу (раннее содержимое лунки после экстракции зуба) забирали для бактериологического исследования с помощью стерильного ватно-марлевого тампона в стерильную пробирку с сахарным бульоном, а для ПЦР-исследования - специальных зондов (бумажные штифты) в пробирку с транспортной средой. Материал получали в процессе хирургиче-

ского лечения в условиях лечебного учреждения в связи с экстракцией зубов (стоматологическое отделение Клинической больницы 123 ФНКЦ ФХМ ФМБА). От пациентов было получено письменное информированное согласие.

На основании клинических и рентгенологических данных были выделены 2 группы: хронический генерализованный пародонтит разной степени тяжести (ХГП) – 43 случая (рис. 1) и хронический периодонтит (ХП) – 21. В 5 случаях при посевах не было получено роста, и их исключили из выборки, после чего в выборке осталось 38 – ХГП случаев и 21 – ХП, всего 59. В 12 наблюдениях патологический процесс расценивали как обострение основного заболевания (3 - ХП и 9 – ХГП), а в остальных 47 - как ремиссию ХГП (31) и ХП (16).

Микробиологическое исследование проводили путем посева биоматериала на чашки Петри с последующим переносом колоний на матрицу и масс-спектрометрией. Бактериальный посев проводили классическим методом на колумбийском кровяном агаре и среде Сабуро. Для идентификации микроорганизмов использованы методы, основанные на времени пролетной масс-спектрометрии с лазерной десорбцией-ионизацией из матрицы, или MALDI (от англ. *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization*) на приборе *Autoflex (Bruker, Германия)* [8, 9]. Вирусы определяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов реактивов фирмы *Lumex*. Выявляли *Herpes simplex virus* [1, 2, 6, 8], *Varicella Zoster Virus* (ВЗВ), *Epstein-Barr virus* (ЭБВ) и *Cytomegalovirus* (ЦМВ).

При анализе микробной и вирусной контаминации мы обнаружили ряд закономерностей, что потребовало подробного изучения. Было установлено, что многие представители флоры дважды не встречаются у одного пациента. В частности, дважды не выявляются разные виды *Streptococcus*, *Staphylococcus* (в нашей работе в 100% случаев). Сравнительно редко наблюдались *Streptococcus* и *Staphylococcus* в сочетании с грибами рода *Candida*. Для оценки частоты совместной встречаемости применяли точный способ Фишера, что позволило количественно оценивать значимость наблюдаемых сдвигов.

Статистическую обработку материалов проводили с помощью стандартных статистических методов с использованием прикладных программ *Statistica 8,0* («StatSoft», США). Для оценки достоверности различий применяли *t*-критерий Стьюдента, а для анализа совместной (парной) встречаемости использовали точный метод Фишера с построением четырехпольных таблиц. Достовер-



Рис. 1. Пациент, 59 лет. Клиническая картина хронического генерализованного пародонтита.

ность различия в обоих случаях принимали значимой при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Изучение микробиоценоза тканей пародонта показало в 92.6% случаев наличие условно-патогенной флоры. Всего выявлено 15 типов микробов – *Streptococcus* (*Str.mitidis* (17 – 28.8%), *Str.pyogenes* (14 – 23.7%), *Str.vestibularis* (4 – 6.8%), *Str.viridans* (3 – 5.1%), *Str.salivarius* (2 – 3.4%), *Str.pneumoniae* (1 – 1.7%)), *Staphylococcus* (*Staph.epidermidis* (16 – 27.1%), *Staph.aureus* (2), *Staph.warneri* (1), *Staph.capitis* (1)), других микроорганизмов (*E.coli* (4 – 6.8%), *Acinetobacter lwoffii* (1), *Ent.cloacae* (1), *Neisseria flavescens* (1)) и дрожжеподобных грибов *Candida albicans* (13 – 22.0%). ПЦР-анализ материала у пациентов обнаружил наличие *Herpesviridae*, представленных в основном вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ – 16 случаев). В одном случае выявлен *Herpes simplex virus* 1-го типа, а в двух – 6-го и 8-го типа в сочетании с ЭБВ. Вирусы встречались только совместно с какими-то другими представителями микрофлоры. В образцах, полученных от пациентов, в 27 случаях (46.6%) был выявлен один микроорганизм, в 25 (43.1%) – 2, а в 6 (10.3%) – 3, включая *Herpesviridae*. Ни у одного из 59 пациентов не высевалось более двух видов микроорганизмов. При этом сопутствующие представители микрофлоры (*E.coli*, *Ent.cloacae* и др.) высевались только в группе ремиссии и совместно со *Streptococcus* и *Staphylococcus*.

Для анализа данных выделили сначала три группы микроорганизмов – бактерии, грибы и вирусы. В последующем группу бактерий разделили на *Streptococcus*, *Staphylococcus* и прочие микробы

(представители транзитной флоры). Получилось 5 групп: грибы *Candida* (Гр 1 = С), *Streptococcus* (Гр 2 = S), *Staphylococcus* (Гр 3 = F), прочие микробы (Гр 4 = М), *Herpesviridae* (Гр 5 = В).

Были выявлены достоверные различия между частотой встречаемости *Streptococcus* в группе ХГП по сравнению с ХП. При ХГП *Streptococcus* встречались статистически значимо чаще, соответственно 0.74 и 0.46 ($t = 2.028$, $p < 0.05$ по критерию Стьюдента). *Staphylococcus* и *Herpesviridae* встречались с одинаковой вероятностью в обеих группах ($t = 0.24$).

Для анализа частоты совместной встречаемости микроорганизмов использовали точный метод Фишера с построением четырехпольных таблиц. Выборки сравнивали попарно, при этом было построено 10 таблиц при сопоставлении 5 групп попарно. Было установлено, что в большинстве случаев совместная встречаемость микроорганизмов является независимой. Однако такие сочетания, как *Streptococcus* и грибы рода *Candida* (в общей группе и ХП), *Streptococcus* и *Staphylococcus* (в общей группе и ХГП), *Staphylococcus* и прочие (в общей группе и ХП) встречались с частотой, достоверно ниже ожидаемой теоретически. Парная встречаемость микробов пародонта представлена в табл. 1 – 2.

При сравнении грибов рода *Candida* (Гр1 = С) и *Streptococcus* (Гр3 = S) было получено, что совместная встречаемость не являлась независимой для общей группы, группы ХП и ХГП (см. табл.1). Это свидетельствует о том, что частота встречаемости грибов рода *Candida* и *Streptococcus* достоверно ниже ожидаемой теоретически, если считать этот процесс случайным. Между этими двумя

Таблица 1

Сравнение частоты совместной встречаемости грибов рода *Candida* (Гр1 = С) и *Streptococcus* (Гр3 = S) при заболеваниях пародонта (критические значения *p* выделены жирным шрифтом)

ХП+ХГП	Гр3 = S 0	Гр3 = S 1	
Гр1 = С 0	10	36	46
Гр1 = С 1	9	4	13
	19	40	59
			<i>p</i> = 0.002
ХП	Гр3 = S 0	Гр3 = S 1	
Гр1 = С 0	6	10	16
Гр1 = С 1	5	0	5
	11	10	21
			<i>p</i> = 0.035
ХГП	Гр3 = S 0	Гр3 = S 1	
Гр1 = С 0	4	26	30
Гр1 = С 1	4	4	8
	8	30	38
			<i>p</i> = 0.044

Таблица 2

Сравнение частоты совместной встречаемости *Streptococcus* (Гр3 = S) и *Staphylococcus* (Гр2 = F) при заболеваниях пародонта

ХП+ХГП	Гр2 = F 0	Гр2 = F 1	
Гр2 = S 0	6	14	20
Гр1 = S 1	31	8	39
	37	22	59
			<i>p</i> = 0.0004
ХП	Гр3 = F 0	Гр3 = F 1	
Гр1 = S 0	4	8	12
Гр1 = S 1	6	3	9
	10	11	21
			<i>p</i> = 0.20
ХГП	Гр2 = F 0	Гр2 = F 1	
Гр1 = S 0	2	6	8
Гр1 = S 1	25	5	30
	27	11	38
			<i>p</i> = 0.0035

Расчетные уровни p по точному методу Фишера для совместной встречаемости разных групп микробов при ХГП и ХП в общей группе (В+), в присутствии вируса (В+), в случае его отсутствия (В-)

Группы микробов	Наличие вируса	ХП+ХГП	ХП	ХГП
<i>Streptococcus</i> + <i>Staphylococcus</i> S-F	В±	0.0004	0.20	0.0035
	В+	0.04	0.14	0.15
	В-	0.014	0.62	0.017
<i>Candida</i> + <i>Streptococcus</i> C-S	В±	0.002	0.035	0.044
	В+	0.036	0.43	0.015
	В-	0.18	0.08	0.46

представителями микрофлоры можно предполагать наличие антагонизма.

Сравнение *Streptococcus* и *Staphylococcus* показало, что парная встречаемость также не является независимой, причем как в общей выборке, так и в группе ХГП (табл.2). Частота встречаемости *Streptococcus* и *Staphylococcus* при ХГП достоверно ниже ожидаемой, что может также говорить о наличии антагонизма между этими микробами. При ХП таких различий не выявлено ($p=0.20$).

При сравнении группы *Candida* и *Herpesviridae* получено, что совместная парная встречаемость не является независимой в группе ХГП ($p=0.031$). Это можно объяснить наличием положительной тропности (возможно, симбиоза) между грибами рода *Candida* и вирусами. Частота встречаемости грибов и вирусов статистически значимо выше ожидаемой. При ХП (и в общей группе) таких различий не выявлено.

Таким образом, нами установлено, что у пациентов с ХГП частота совместной встречаемости *Herpesviridae* с грибами рода *Candida* была достоверно повышена. Выявленный нами эффект свидетельствует о наличии положительной тропности между этими микроорганизмами. Он может быть обусловлен непосредственным действием вирусов на микробы (симбиоз) или иметь опосредованный характер - через влияние внешних факторов, в частности иммунитета. Исходя из общих представлений, в случае ослабления иммунитета (как общего, так и местного) снижается сопротивляемость к инфекции [10]. При этом вероятность контаминации грибами возрастает. Поскольку показано, что *Herpesviridae*, в частности ЭБВ, так же как и *Candida albicans*, ассоциированы с функционированием иммунной системы организма, частота их совместного выявления в условиях иммунодефицита должна возрастать. Считается, что именно персистенция ЭБВ в тканевых клетках является основным патогенетическим фактором, способствующим нарушению иммунного статуса [11].

Для анализа влияния *Herpesviridae* на взаимодействие между бактериями, а также бактериями и грибами мы изучали частоту совместной встречаемости микроорганизмов при наличии вируса и в случае его отсутствия. Результаты представлены в табл.3.

Как видно из табл. 3, антагонизм между бактериями, – *Streptococcus* и *Staphylococcus*, если его оценивать по точному критерию Фишера, в присутствии вируса имел тенденцию к понижению. Значения точного критерия Фишера в отсутствие вируса изменялись в меньшей степени и соответствовали ранее установленным для общей группы данным.

Другая картина наблюдалась в отношении *Candida albicans* и *Streptococcus* при ХГП. В присутствии вируса частота совместной встречаемости грибов и *Streptococcus* ($p=0.015$) была достоверно снижена, чего не отмечалось в отсутствие вируса ($p=0.46$). Это можно расценивать как усиление антагонизма в присутствии вируса. При ХП таких сдвигов не наблюдалось. Таким образом, *Herpesviridae* обладают способностью не только ослаблять антагонистические взаимодействия, но и в каких-то случаях их усиливать, вероятно, способствуя колонизации пародонта грибковой флорой.

Вместе с тем нельзя исключить механизма прямого влияния *Herpesviridae* на грибы и бактерии. В настоящее время их способность оказывать непосредственное влияние на бактерии не вызывает сомнения. Взаимодействия бактерий и вирусов характеризуются определенными характерными особенностями, поскольку среди механизмов могут иметь место прямые взаимодействия между агентами, а также взаимные влияния на клетки иммунной системы и защитные функции тканевых барьеров. Отдельно изучаются бактериофаги – вирусы, которые, вероятно, поражают только бактерии.

На сегодняшний день уже известен целый ряд механизмов (не менее 5), которые бактериальные

клетки используют для своей защиты в борьбе с вирусами [12 – 14]. Значимые бактериально вирусные коммуникации возникают при непосредственном воздействии патологических факторов на ткани пародонта и вирулентности самих возбудителей. Недавно показано, что ассоциации вирусов и бактерий индуцируют неопластические процессы, что может привести к развитию опухолевых заболеваний [15].

Таким образом, выявлены определенные закономерности присутствия микроорганизмов разных групп при наличии воспалительного процесса в пародонтальных тканях при пародонтите и периодонтите. Установлено, что между отдельными представителями микробного сообщества тканей пародонта существуют определенные конкурентные и симбиотические взаимоотношения. Если в дальнейшем удастся подтвердить способность *Herpesviridae* оказывать влияние на резидентную микрофлору и колонизацию пародонта *Candida albicans*, выявленные закономерности можно будет учитывать при интерпретации результатов бактериологических исследований и разработки новых лабораторных методов диагностики.

Выводы

1. Разработан подход для анализа взаимодействия между условно-патогенными представителями микрофлоры пародонта и другими микроорганизмами, включая *Candida albicans* и *Herpesviridae*, на основе оценки частоты их совместной встречаемости.

2. *Streptococcus* и грибы *Candida albicans* проявляют антагонизм в отношении друг друга. *Streptococcus* и *Staphylococcus* показали аналогичный антагонизм, который выражен в разной степени в зависимости от типа заболевания пародонта (ХГП или ХП).

3. *Herpesviridae* проявляют по отношению к грибам *Candida albicans* положительную тропность, вероятно, имеет место симбиоз, но только при ХГП. При наличии вируса антагонизм между *Streptococcus* и *Staphylococcus* имеет тенденцию к понижению.

4. Антагонистические взаимодействия между *Candida albicans* и *Streptococcus* при ХГП в присутствии *Herpesviridae* более выражены, чем в случае их отсутствия. Это, вероятно, может указывать на содействие *Herpesviridae* колонизации пародонта грибковой флорой.

Настоящее исследование может быть продолжено с целью получения способа, позволяющего определить тактику терапии при пародонтите и периодонтите. Это позволит оптимизировать химиотерапию этих заболеваний и использовать

препараты определенной направленности с преобладанием антигрибковой, антибактериальной, антивирусной направленности с учётом наличия представителей микрофлоры у конкретного больного.

Литература

1. Несвижский Ю.В. и др. Анализ простых межмикробных взаимоотношений в микробиоценозе толстой кишки человека // Вестник РАМН. — 2002. — № 3. — С.23-25. [Nesvizhski Yu. V. et al. Analysis of simple inter-microbial relationships in the microbiocenosis of the human colon // Vestnik RAMS. — 2002. — № 3. — P. 23-25. In Russian].
2. Бухарин О.В. Симбиотические взаимоотношения микроорганизмов при инфекции. // Журн. микробиол. — 2013. — №1. — С. 93-97. [Bukharin O.V. Symbiotic relationships of microorganisms in infection. // Journal of Microbiol. — 2013. — №1. — P. 93-97. In Russian].
3. Тец В.В. Роль микрофлоры полости рта в развитии заболеваний человека: Обзор. // Стоматология. — 2008. — Т.87. — №3. — С. 76-80. [Tets V.V. The role of oral microflora in the development of human diseases: A review. // Dentistry. — 2008. — V.87. — №3. — P. 76-80. In Russian].
4. Арьева Г.Т., Арьев А.Л. Стоматологический континуум. // Пародонтология. — 2011. — №4(61). — С. 28-31. [Aryeva G.T., Aryev A.L. Dental continuum. // Periodontology. — 2011. — №4(61). — P. 28-31. In Russian].
5. Иванюшко Т. П. и др. Изучение содержания дефензинов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области // Стоматология. — 2014. — Т. 93. — №. 2. — С. 23-26. [Ivanushko T. P., Gankovskaya L. V., Shamanaev S. V., Svitich O. A., Kartashov D. D., Grechenko V. V., Balykin R. A. Study of defensin content in patients with purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region // Stomatology. — 2014. — V. 93. — №. 2. — P. 23-26. In Russian].
6. Царев В. Н., Николаева Е. Н., Ипполитов Е. В. Пародонтопатогенные бактерии — основной фактор возникновения и развития пародонтита // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии — 2017. — №. 5. — С. 101-112. [Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Ippolitov E.V. Periodontopathogenic bacteria — the main factor of the occurrence and development of periodontitis // Journal of Microbiology. — 2017. — №. 5. — P. 101-112. In Russian]. doi: 10.36233/0372-9311-2017-5-101-112.
7. Тец Г.В. и др. Новые подходы к изучению условно-патогенных бактерий микрофлоры ротовой полости человека // Стоматология — 2013. — С. 14-16. [Tets G.V. et al. New approaches to the study of conditionally pathogenic bacteria of the human oral microflora. // Stomatology. — 2013. — P. 14-16. In Russian].
8. Корниенко М.А. и др. Штаммовая классификация *Staphylococcus aureus* посредством прямого масс-спектрометрического профилирования. // Биомедицинская химия — 2012. — Т. 58. — № 5. — С. 501-513. [Kornienko M.A. et al. Strain classification of *Staphylococcus aureus* by direct mass spectrometric profiling. // Biomedical chemistry. — 2012. — V. 58. — № 5. — P. 501-513. In Russian]. doi.org/10.18097/pbmc20125805501.
9. Мудров В.П. и др. Исследование микробиоценоза в тканях пародонта при пародонтите и периодонтите. // Медицинский алфавит. — 2017. — 1(1). — С. 46-49. [Mudrov V. P. et al. Study of microbiocenosis in periodontal tissues in periodontitis and periodontitis. // Medical Alphabet. — 2017. — 1(1). — P. 46-49. In Russian].
10. Воложин А.И. и др. Иммунологические нарушения в патогенезе хронического генерализованного пародонтита // Стоматология. — 2005. — Т.84. — №3. — С. 4-7. [Volozhin A. I. et al. Immunological disorders in the pathogenesis of chronic generalized

periodontitis. //Dentistry. – 2005. – V.84. - №3. – P. 4-7. In Russian].

11. Малашенкова И.К. и др. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения //Лечащий врач. – 2003. – 9. – С. 32-38. [Malashenkova I. K. et al. Clinical forms of chronic Epstein-Barr virus infection: issues of diagnosis and treatment. // The attending physician. – 2003. – 9. – P. 32-38. In Russian].

12. Moineau, S., Pandian S., Klaenhammer T. R. Restriction/modification systems and restriction endonucleases are more effective on lactococcal bacteriophages that have emerged recently in the dairy industry // Appl. Envir. Microbiol. – 1993. – V. 59. – P. 197–202. doi: 1128/aem.59.1.197-202.1993

13. Makarova K. S. et al. An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems // Nat. Rev. Microbiol. – 2015. – V. 11. – P. 822–736. doi: 10.1038/nrmicro3569

14. Shmakov S. et al. Discovery and Functional Characterization of Diverse Class 2 CRISPR-Cas Systems. // Mol. Cell. – 2015. – V. 60. – P. 385–397. doi: 10.1016/j.molcel.2015.10.008.

15. Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальная коинфекция как глобальная проблема современной медицины // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2018. – Т. 22. – № 1. – С. 29-42. [Balmasova I.P., Malova E.S., Sepiashvili R. I. Viral-bacterial coinfection as a global problem of modern medicine. // Vestnik RUDN. Series: Medicine. – 2018. – V. 22. – № 1. – P. 29-42. In Russian]. doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-4.