УДК 616-008.87-053.2:577.9

А.М. Самоукина, Ю.А. Алексеева, Л.К. Антонова, М.А. Горшкова, Н.В. Макаева, М.А. Тофило

ВИРУСНЫЙ КОМПОНЕНТ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ЗДОРОВЬЯ

Научно-исследовательская лаборатория
ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

Статья представляет результаты исследования бактериально-вирусных ассоциаций полости рта у 126 детей с различным уровнем здоровья и их влияния на формирование микробиома человека. Проводилось определение качественного и количественного состава микрофлоры ротовой жидкости, включая вирусный компонент, с последующим определением варианта нормомикробиоценоза по методике скрининговой оценки микробиоты пищеварительного тракта. Установлено, что микробиота полости рта отражает состояние микробиоты пищеварительного тракта. Полость рта является легкодоступным и информативным биотопом для клинико-лабораторного исследования. Определение бактериально-вирусного варианта микробиоты пищеварительного тракта по микрофлоре ротовой жидкости позволяет проводить научно-обоснованное формирование групп риска на этапе донозологической диагностики и может служить одним из интегральных показателей оценки состояния здоровья человека в целом.

Ключевые слова: *дети, микробиота, бактериально-вирусные ассоциации, полость рта, иммунная резистентность.*

VIRAL COMPONENT OF THE ORAL CAVITY MICROBIOTA IN CHILDREN WITH DIFFERENT HEALTH LEVEL

A.M. Samoukina, Yu.A. Alekseyeva, L.K. Antonova, M.A. Gorshkova, N.V. Makayeva, M.A. Tofilo

Tver State Medical University

The article presents the results of research bacterial-viral oral associations in 126 children with different health levels and their influence on the formation of the human microbiome. The qualitative and quantitative composition of oral fluid microflora, including the viral component, was determined, followed by the determination of the normal microbiocenosis type according to the screening evaluation method of the digestive tract microbiota. It was found that the oral microbiota reflects the state of the microbiota of the digestive tract. The oral cavity is easily accessible and informative biotope for clinical and laboratory research. The determination of the bacterial-viral type of the microbiota of the digestive tract using the oral fluid microflora allows to form scientifically-based risk groups at the stage of prenosological diagnostics and can serve as an integral indicator for assessing the state of human health in general.

Key words: *children, microbiota, bacterial-viral associations, oral cavity, immune resistance.*

Введение

Многочисленные исследования последнего десятилетия подтверждают, что микробиота пищеварительного тракта является важным регулятором физиологических процессов, иммунной резистентности и поведения. Микробиом – это интегральная часть физиологии человека. Микробиота пищеварительного тракта наиболее многочисленна по спектру и количеству представителей микроэкосистемы биотопа и включает облигатную и факультативную микрофлору. Она представлена широким спектром микроорганизмов, включая не только бактерии, простейшие, грибы, но и вирусы. Микроорганизмы взаимодействуют друг с другом как динамическая экосистема, состояние которой определяется состоянием локальной иммунной резистентности, а также действием целого ряда других эндогенных и экзогенных факторов [1–6].

Полость рта является входными воротами пищеварительной и бронхо-легочной систем и определяет колонизационную резистентность и формирование микробиоты других биотопов и здоровья детей в целом. Из данных литературы и наших предшествующих исследований следует, что микробиота полости рта отражает особенности микробиоты пищеварительного тракта в целом и может рассматриваться как интегральный показатель состояния здоровья человека. Бактериально-вирусные ассоциации полости рта являются объектом исследования преимущественно при инфекционно-воспалительных заболеваниях, тогда как у здоровых людей в этом биотопе качественные и количественные параметры вирусного компонента микробиоты практически не определяются. При этом ротовая жидкость является клинически информативным и доступным биологическим субстратом, содержит множество биомаркеров, отличающихся стабильностью, точностью обнаружения, включая высокую чувствительность, специфичность и воспроизводимость анализов, простоту выполнения и экономическую эффективность клинико-диагностических алгоритмов [7–11].

Следует подчеркнуть, что сегодня большое внимание уделяется превентивной персонифицированной медицине, позволяющей выявлять проблему определенного респондента на донозологическом этапе при проведении диспансерного наблюдения, что оправдано с точки зрения личных, социальных и экономических аспектов. Это делает актуальным

поиск биомаркеров, позволяющих оценить уровень резистентности и проведение объективных исследований, в частности, лабораторных [12–14].

Целью настоящего исследования явилось определение бактериально-вирусных ассоциаций полости рта у детей с различным уровнем здоровья и их влияние на формирование микробиома человека.

Материалы и методы

Обследовано 126 детей различного возраста и уровня здоровья.

Первую группу обследования составили 32 здоровых ребенка в возрасте 12–16 лет. Вторая группа обследования включала 64 здоровых подростка в возрасте 17–18 лет. Все обследованные добровольцы были клинически здоровы и относились к I–II группе здоровья согласно Приказу Минздрава РФ № 621 от 30.12.2003. Третья группа обследования была сформирована из 30 детей первого года жизни с III группой здоровья. Группы были статистически сопоставимы по полу.

Для исследования бактериальной составляющей микробиоты проводилось определение качественного и количественного состава микрофлоры ротовой жидкости с последующим определением варианта нормомикробиоценоза по методике скрининговой оценки микробиоты пищеварительного тракта (патент на изобретение № 2602697).

Для определения вирусной составляющей проведено молекулярно-генетическое исследование ротовой жидкости на наличие ДНК-представителей герпесвирусов. Выделение ДНК вирусов из ротовой жидкости проведено с использованием набора реагентов «РибоПреп». Для амплификации нуклеиновых кислот использовали комплекты реагентов «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (набор реагентов для амплификации ДНК вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6-го типа), «АмплиСенс® HSV-typing-FL» (набор реагентов для амплификации ДНК вирусов простого герпеса и генотипирования 1-го и 2-го типов) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, а также амплификатор AppliedBioSystem.

Для определения состояния иммунной резистентности в ротовой жидкости были исследованы уровни лизоцима (турбодиметрия), секреторного IgA, авидности антител, а также количественное содержание IgG сыворотки крови к вирусам Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу, вирусу герпеса человека 6-го типа, вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов с использованием иммуноферментного анализа («Вектор-Бест») на базе КДЛ КДЦ Тверского ГМУ.

Научно-исследовательская работа проводилась в рамках реализации государственного задания (№ 056-00150-18-00 от 27.12.2017) на платформе «Педиатрия», а также межкафедральных НИР при участии различных структурных подразделений Тверского ГМУ.

Статистическую обработку результатов клинических и лабораторных исследований проводили с помощью программных пакетов Microsoft Office Exel (2007) и Statistica (10.0) для Windows (Statsoft Inc., USA).

Результаты и обсуждение

В результате ранее проведенных исследований было установлено, что микробиота полости рта и кишечника здоровых людей имеет ряд общих взаимообусловленных характеристик, отражает состояние микробиоты всего пищеварительного тракта и может быть использована для интегральной оценки микрофлоры пищеварительного тракта на этапе донозологической диагностики [12, 15].

Нами были выделены три варианта нормомикробиоты (патент на изобретение № 2602697), которые характеризуются различным сочетанием индигенной и факультативной микрофлоры, где наиболее оптимальным является первый вариант, так как при его формировании риск возникновения дисбиотических изменений наименьший за счет достаточного количества нормофлоры, а наиболее неблагоприятным – третий вариант (табл. 1).

Таблица 1

Варианты бактериального микробиоценоза полости рта у здоровых людей

Микробные маркеры	Количественные параметры вариантов нормомикробиоценоза		
	Первый	Второй	Третий
Streptococcus spp., lg КОЕ/мл	5	6	7
Lactobacillus spp., lg КОЕ/мл	3–4	2	0–1
УПМ (*Staphylococcus spp., Candida spp., Bacillus spp.*), lg КОЕ/мл	0	1–2	3–4

Определение вирусной составляющей микробиоты полости рта у здоровых детей позволило выявить ДНК ряда вирусов в ротовой жидкости, спектр и частота которых имели ряд особенностей в зависимости от возраста детей (табл. 2).

Так, у здоровых детей 1-й группы обследования вируспозитивные образцы составили 40,6% случаев, из них ДНК вируса Эпштейна–Барр была обнаружена в 15,6% случаев, ДНК вируса герпеса 6-го типа – в 37,5%, а ассоциация этих двух вирусов была выявлена в 12,5% случаев. У здоровых детей младшей возрастной группы (первая группа обследования) ДНК цитомегаловируса, вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа обнаружена не была. Во 2-й группе обследования вируспозитивные образцы выявлены в 65,6% случаев. ДНК вируса Эпштейна–Барр была обнаружена в 39,1%, вируса герпеса 6-го типа – в 53,1%, ассоциация двух вирусов – в 26,5% случаев. Ассоциация вирусов Эпштейна–Барр и вируса гер-

песа 6-го типа обнаружена в 68% случаев. У детей 2-й группы в 4,7% образцов была выявлена ДНК вируса простого герпеса 1-го типа. ДНК цитомегаловируса у здоровых детей 1-й и 2-й группы обследования не обнаружена.

При проведении анализа полученных данных выявлено, что у лиц старшей возрастной группы по сравнению с младшей количество вируспозитивных образцов было достоверно выше ($p \leq 0,05$). При анализе качественного состава вирусного компонента микробиоты полости рта показано, что в 1-й и 2-й группах обследования преобладали вирус герпеса 6-го типа и вирус Эпштейна–Барр, но частота встречаемости этих вирусов и их ассоциаций в старшей возрастной группе также была значимо выше ($p \leq 0,05$).

При сопоставлении результатов изучения бактериального и вирусного компонентов микробиоты полости рта следует отметить, что спектр и частота ассоциаций увеличивались при нарастании микроэкологических изменений в бактериальном звене у детей с третьим, наиболее неблагоприятным вариантом нормомикробиоценоза, у здоровых лиц (табл. 3).

Из данных таблицы следует, что вируспозитивные образцы составили 29,4; 42,25 и 85,3% для первого, второго и третьего варианта бактериальной нормомикробиоты соответственно. ДНК вируса Эпштейна–Барр была выявлена в 17,6; 24,4 и 47,1%, а ДНК вируса герпеса 6-го типа – в 23,5; 44,4 и 64,7% для первого, второго и третьего варианта соответственно. Количество вируспозитивных образцов было достоверно выше ($p \leq 0,05$) у здоровых детей с третьим вариантом микробиоты по сравнению с первым и вторым. Частота выявления ДНК вируса Эпштейна–Барр и вируса герпеса 6-го типа была достоверно выше ($p \leq 0,05$), у лиц с третьим вариантом по сравнению с первым. Вирус простого герпеса 1-го типа был выявлен у 6,7% лиц со вторым вариантом микробиоты полости рта. Ассоциации вирусов были обнаружены в 11,8; 26,7 и 26,4% для первого, второго и третьего варианта микробиоты соответственно, т. е. достоверно преобладали у детей со вторым и третьим вариантом бактериальной нормомикробиоты. Полученные результаты показывают, что нарастание нарушений в бактериальном звене сопровождается также значимым увеличением частоты выявления вирусов.

При сопоставлении показателей иммунной резистентности полости рта было установлено, что качественные и количественные параметры микроэкологии полости рта находятся в тесной динамической взаимосвязи с показателями локальной иммунной резистентности. Так, уровень лизоцима составил $25 \pm 0,71$, $23 \pm 0,84$ и $21 \pm 0,75$ мкг/мл соответственно для первого, второго и третьего варианта бактериально-вирусной нормомикробиоты. Уровень секреторного IgA составил $0,41 \pm 0,17$, $0,43 \pm 0,21$ и $0,48 \pm 0,12$ мг/мл, авидность антител $86,4 \pm 3,42$, $84,6 \pm 3,81$ и $83,7 \pm 3,17$% для первого, второго и третьего микроэкологического варианта. Следовательно, при анализе иммунологических показателей у здоровых детей с различными бактериально-вирусными вариантами нормомикробиоценоза выявлена тенденция к снижению уровня лизоцима, повышению секреторного IgA, сопровождающегося уменьшением авидности антител, при третьем варианте нормомикробиоты по сравнению с первым и вторым.

По результатам катамнестического исследования на наличие ДНК вышеперечисленных представителей герпесвирусов в ротовой жидкости у тех же респондентов через 4 года выявлено, что у 41,7% респондентов обнаружена ДНК тех же вирусов, тогда как в 58,3% случаев произошла элиминация одного или двух вирусов. При этом ДНК вируса Эпштейна–

Таблица 2

Качественные и количественные параметры вирусного компонента микробиоты полости рта у здоровых людей в возрастном аспекте

Вирус	Частота выявления вирусного компонента			
	1-я группа, n = 32		2-я группа, n = 64	
	Абс.	%	Абс.	%
Вируспозитивные	13	40,6	42	65,6*
Эпштейна–Барр	5	15,6	25	39,1*
Герпеса 6-го типа	12	37,5	34	53,1*
Простого герпеса 1-го типа	0	0	3	4,7
Простого герпеса 2-го типа	0	0	0	0
Цитомегаловирус	0	0	0	0
Ассоциация вирусов	4	12,5	17	26,5*

Примечание. * – достоверность различий между показателями 1-й и 2-й группы ($p \leq 0,05$).

Таблица 3

Качественные и количественные параметры вирусного компонента микробиоты полости рта у здоровых лиц при различных вариантах бактериальной микрофлоры

Вирусы микробиоты	Частота выявления вирусного компонента при различных вариантах нормомикробиоценоза					
	Первый, n = 17		Второй, n = 45		Третий, n = 34	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вируспозитивные	5	29,4	19	42,2	29	85,3*
Эпштейна–Барр	3	17,6	11	24,4	16	47,1*
Герпеса 6-го типа	4	23,5	20	44,4	22	64,7*
Простого герпеса 1-го типа	0	0	3	6,7	0	0
Простого герпеса 2-го типа	0	0	0	0	0	0
Цитомегаловирус	0	0	0	0	0	0
Ассоциация вирусов	2	11,8	12	26,7*	9	26,4*

Примечание. * – достоверность различий между показателями 1, 2 и 3-го вариантов ($p \leq 0,05$).

Барр была элиминирована в 42,9% случаев, а вируса герпеса 6-го типа – в 71,4% случаев. Кроме того, элиминация преимущественно произошла у лиц с более благоприятными первым и вторым вариантами бактериальной микрофлоры, что еще раз подчеркивает взаимосвязь бактериального и вирусного компонентов нормомикробиоты.

Молекулярно-генетический мониторинг ротовой жидкости у детей первого года жизни III группы здоровья с наличием различной патологии почти в 90% случаев выявил наличие ДНК герпесвирусов, что значимо выше по сравнению с детьми I и II группы здоровья (табл. 4).

Таблица 4

Качественные и количественные параметры вирусного компонента микробиоты полости рта у детей с различным уровнем здоровья

Вирусный компонент	Частота выявления вирусного компонента у детей разных групп		
	1-я группа, n = 32	2-я группа, n = 64	3-я группа, n = 30
Вируспозитивные	40,6	65,6*	86,4*
Эпштейна–Барр	15,6	39,1*	38,1*
Герпеса 6-го типа	37,5	53,1*	47,6
Цитомегаловирус	0	0	38,1*
Ассоциация вирусов	12,5	26,5*	38*

Примечание. * – достоверность различий между показателями 1, 2 и 3-й группы ($p \leq 0,05$).

Так же как и у здоровых, у детей первого года жизни III группы здоровья доминировал вирус герпеса 6-го типа, но в данной группе в 38% случаев выявлена ДНК цитомегаловируса. Следовательно, можно предположить, что с возрастом изменяются преимущественно количественные характеристики бактериально-вирусных ассоциаций, тогда как с изменением уровня здоровья меняется качественный состав вирусного компонента. Качественные и количественные параметры вирусного компонента полости рта коррелировали и с микроэкологическими изменениями микробиоты кишечника, например, с уровнем и соотношением основных короткоцепочечных жирных кислот, иммунологическими и метаболическими показателями и состоянием здоровья детей в целом [2, 10, 12].

По результатам иммунологического исследования положительные результаты составили 44,4%, из них иммуноглобулины класса G к цитомегаловирусу определялись в 28,6%, к капсидному антигену VCA вируса Эпштейна–Барр – в 38,1%, к вирусу герпеса 6-го типа – в 66,7% случаев. Положительные результаты серологического исследования обнаружены в 60% случаев у детей до 6 месяцев и в 40% – детей старше 6 месяцев. В младшей возрастной группе положительные образцы составили 83,3%, а в старшей – 75% соответственно. Наличие IgG к одному вирусу выявлено в 42,9%, к двум и трем – в 19,04% случаев. Антитела к вирусу Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу и вирусу герпеса 6-го типа были выявлены у детей в возрасте до 2 месяцев, что указывает на материнское происхождение этих антител, однако в 75% таких случаев обнаружена и ДНК представителей герпесвирусов. Наличие ДНК вирусов и IgG выявлено в 28,6%, из них к цитомегаловирусу – в 19,04%, вирусу Эпштейна–Барр – в 23,8%, вирусу герпеса 6-го типа – в 42,9% случаев. Возрастных различий по частоте встречаемости ДНК вирусов в группах до и старше 6 месяцев не выявлено.

Наличие антител при отрицательном результате молекулярно-генетического исследования выявлено в 17,5% случаев, соответственно к цитомегаловирусу – в 9,5%, к вирусу Эпштейна–Барр – в 19,04%, вирусу герпеса 6-го типа – в 23,8% случаев. Из них дети в возрасте до 3 месяцев составили 91%, что также свидетельствует о материнском происхождении данных антител. Наличие ДНК представителей герпесвирусов при отрицательном результате иммунологического исследования было выявлено в 9,5% случаев, из них ДНК цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр – в 14,3%. По результатам настоящего исследования, наличие ДНК вируса герпеса 6-го типа всегда сопровождалось реакцией иммунитета в отличие от цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр. В 100% случаев IgG к цитомегаловирусу были обнаружены у детей первого полугодия жизни, IgG к капсидному антигену VCA вируса Эпштейна–Барр в 33,3% случаев определены у детей первого полугодия и в 66,6% случаев – второго полугодия жизни. Следовательно, можно говорить о сложной динамической взаимосвязи качественных и количественных параметров вирусного компонента и состояния специфической иммунной резистентности при тесном взаимодействии у детей первого года жизни с иммунной системой матери.

Заключение

Микробиота полости рта, отражающая состояние микробиоты пищеварительного тракта, является легкодоступным и информативным биотопом для клинико-лабораторного исследования. Качественные и количественные параметры вирусного компонента могут рассматриваться как один из интегральных показателей оценки состояния здоровья ребенка в целом. Определение бактериально-вирусного варианта микробиоты пищеварительного тракта по микрофлоре ротовой жидкости позволяет проводить научно обоснованное формирование групп риска на этапе донозологической диагностики при проведении диспансеризации с последующей разработкой методов превентивной коррекции.

Литература/References

1. *Захарова, И.Н.* Современные представления о микробиоте кишечника. Мифы и факты / И.Н. Захарова // Материалы научно-практического семинара кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, 18.01.2018, г. Тверь. – 40 с.

Zaxarova, I.N. Sovremenny'e predstavleniya o mikrobiote kishechnika. Mify' i fakty' / I.N. Zaxarova // Materialy' nauchno-prakticheskogo seminara kafedry' pediatrii FGBOU DPO RMANPO MZ RF, 18.01.2018, g. Tver'. – 40 s.

2. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция / М.Д. Ардатская и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 117, № 5. – С. 13–50.

Disbioz (disbakterioz) kishechnika: sovremennoe sostoyanie problemy', kompleksnaya diagnostika i lechebnaya korrekciya / M.D. Ardatskaya i dr. // E'ksperimental'naya i klinicheskaya gastroe'nterologiya. – 2015. – T. 117, № 5. – S. 13–50.

3. *Sassone-Corsi M.* No vacancy: how beneficial microbes cooperate with immunity to provide colonization resistance to pathogens / M. Sassone-Corsi, M. Raffatellu / J. Immunol. – 2015. – Vol. 194, № 9. – P. 4081–4088.

4. *Pelzer, E.* Review: Maternal health and the placental microbiome / E. Pelzer, L.F. Gomes-Arango, H.L. Barrett, M.D. Nitert // Placenta. – 2017. – Vol. 54. – P. 30–37.

5. *Ding, H.T.* Gut Microbiota ad Autism: Key Concepts and Findings / H.T. Ding, Y. Taur, J.T. Walkup // J. Autism Dev. Disord. – 2017. – Vol. 47, № 2. – P. 480–489.

6. *Vuong, H.E.* Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder / H.E. Vuong, E.Y. Hsiao // Biol. Psychiatry. – 2017. – Vol. 81, № 5. – P. 411–423.

7. HHV-6 is ubiquitously found using Western blot in tonsils and adenoid tissues of healthy people / M. Taspinar [et al.] // New Microbiol. – 2013. – Vol. 36, № 3. – P. 251–257.

8. Association between living environment and human oral viral ecology / R. Robles-Sikisaka et al. // ISME J. – 2013. –Vol. 7, № 9. – P. 1710–1734.

9. Herpesvirus in the oral cavity of children with leukaemia and its impact on the oral bacterial community profile / T.M. Bezerra [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2015. – Vol. 68, № 3. – P. 222–230.

10. Бактериально-вирусные ассоциации полости рта у здоровых людей и при новообразованиях челюстно-лицевой области / А.М. Самоукина и др. // Лечение и профилактика. Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 20, № 4. – С. 29–34.

Bakterial'no-virusny'e associacii polosti rta u zdorovy'x lyudej i pri novoobrazovaniyax chelyustno-licevoj oblasti / A.M. Samoukina i dr. // Lechenie i profilaktika. Infekcionny'e bolezni. – 2016. – T. 20, № 4. – S. 29–34.

11. *Кочурова, Е.В.* Диагностические возможности слюны / Е.В. Кочурова, С.В. Козлов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 1. – С. 13–15.

Kochurova, E.V. Diagnosticheskie vozmozhnosti slyuny' / E.V. Kochurova, S.V. Kozlov // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. – 2014. – № 1. – S. 13–15.

12. *Самоукина, А.М.* Микробиота пищеварительного тракта как системный фактор оценки здоровья человека и проведения превентивной коррекции / А.М. Самоукина, Е.С. Михайлова, В.В. Чернин, Ю.А. Алексеева // Лечение и профилактика. – 2015. – Т. 15, № 3. – С. 23–28.

Samoukina, A.M. Mikrobiota pishhevaritel'nogo trakta kak sistemny'j faktor ocenki zdorov'ya cheloveka i provedeniya preventivnoj korrekcii / A.M. Samoukina, E.S. Mixajlova, V.V. Chernin, Yu.A. Alekseeva // Lechenie i profilaktika. – 2015. – T. 15, № 3. – S. 23–28.

13. Варианты микрофлоры ротовой жидкости у практически здоровых детей и подростков / Б.Н. Давыдов и др. // Стоматология. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 56–59.

Varianty' mikroflory' rotovoj zhidkosti u prakticheski zdorovy'x detej i podrostkov / B.N. Davy'dov i dr. // Stomatologiya. – 2017. – T. 96, № 1. – S. 56–59.

14. *Bull, M.J.* Part 1: the human gut microbiome in health and disease / M.J. Bull, N.T. Plummer // Integr. Med. A Clinician's J. – 2014. – Vol. 13, № 6. – P. 17–22.

15. Взаимосвязь микробиоты различных биотопов у детей в норме и при патологических состояниях / А.М. Самоукина и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2; URL: http://www.science-education.ru/article/view?id=27537 (дата обращения: 26.04.2018).

Vzaimosvyaz' mikrobioty' razlichny'x biotopov u detej v norme i pri patologicheskix sostoyaniyax / A.M. Samoukina i dr. // Sovremenny'e problemy' nauki i obrazovaniya. – 2018. – № 2; URL: http://www.science-education.ru/article/view?id=27537 (data obrashheniya: 26.04.2018).

Самоукина Анна Михайловна (контактное лицо) – к. м. н., доцент, заведующая научно-исследовательской лаборатории, старший научный сотрудник ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8 (4822) 34-37-85; e-mail: anna_samoukina@mail.ru.