УДК 616.322-002:579.61

ПРОБЛЕМА БИОПЛЁНКООБРАЗОВАНИЯ ПРИ ТОНЗИЛЛИТЕ

Кренделев М.С.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт Эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», Владивосток, e-mail: mskrendelev@yandex.ru

Большинство микроорганизмов в природе, в том числе и в организме человека, существует в виде биоплёнок. Биоплёнки крайне негативно влияют на течение инфекционного процесса, из-за склонности к хронизации и рецидивирующему течению инфекционного процесса, низкой эффективности антибиотикотерапии. Одним из наиболее распространённых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей является тонзиллит. Микроорганизмы – возбудители тонзиллита также образуют биоплёнки на поверхности эпителия миндалин. Поэтому применение антимикробных препаратов при лечении тонзиллита, особенно его хронической формы, часто оказывается неэффективным. В данном обзоре проведён анализ современных литературных данных, посвящённых особенностям образования биоплёнок на миндалинах при заболевании тонзиллитом. В статье приведены краткие сведения, касающиеся способности возбудителей тонзиллита образовывать биоплёнки in vitro на абиотических поверхностях.

Ключевые слова: тонзиллит, ангина, биопленка.

PROBLEM BIOFILMFORMATION UNDER TONSILLITIS

Krendelev M.S.

Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, e-mail: mskrendelev@yandex.ru

Most microorganisms in nature including the human body exists in the form of biofilms. Biofilms are extremely negative impact on the course of infection, because of the tendency to chronic and recurrent course of infection, the low efficiency of antibiotic therapy. One of the most common infectious diseases of the upper respiratory tract is tonsillitis. The microorganisms - agents of tonsillitis also form biofilms on the surface of the epithelium of the tonsils. Therefore, the use of antibiotics in the treatment of tonsillitis, especially its chronic form is often ineffective. In this review, we analyzed data of modern literature devoted to the peculiarities of the formation of biofilm on the tonsils during tonsillitis disease. In the article, we also have resulted brief information concerning the ability of agents of tonsillitis to form biofilms in vitro on abiotic surfaces.

Keywords: tonsillitis, biofilms.

Тонзиллит остается актуальной проблемой современной оториноларингологии. Это обусловлено широкой распространенностью данного заболевания как среди взрослого населения, так и среди детей, низкой эффективностью антибиотикотерапии и других методов лечения при обострении его хронической формы и, наконец, – возможностью развития серьезных осложнений и хронических заболеваний со стороны других органов и систем организма [8]. По данным ВОЗ, более 100 соматических заболеваний могут быть сопряжены с хроническим тонзиллитом. В настоящее время доказана зависимость поражения сердца, суставов, почек от тонзиллярной патологии [20].

Термин «острый тонзиллит» обозначает острое воспаление одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца, чаще всего – нёбных миндалин[17]. Согласно международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10), Американская ассоциация отоларингологии широко использует термин «тонзиллофарингит», не выделяя отдельно фарингит. В России, как и в Европе, при острой инфекции лимфоаденоидной ткани чаще

используют термины «ангина» (который не является точным, так как редко сопровождается удушьем) или «острый тонзиллит» (является более точным) [11].

Острый тонзиллит может перейти в хроническую форму. Под термином «хронический тонзиллит» обычно понимают инфекционно-аллергическое заболевание всего организма с местными проявлениями в виде стойкой воспалительной реакции лимфоидного аппарата глотки, в т.ч. нёбных миндалин [10; 20]. Воспаление в криптах миндалин при хроническом тонзиллите постепенно возрастает и распространяется на всю ее ткань, микроорганизмы от поверхности крипт проникают и вегетируют глубоко в лимфатической ткани, в лимфатических и кровеносных сосудах миндалины. Формируется клинически выраженный хронический очаг инфекции, охватывающий всю ткань нёбных миндалин с периодическими обострениями (ангинами) и характерными признаками местной и общей воспалительной реакции [18].

Чаще всего хронический тонзиллит является одним из наиболее частых неблагоприятных исходов повторных ангин, но может быть и результатом вторичного воспаления при частых острых респираторных вирусных инфекциях, стоматитах, пародонтозе и др. (т.н. безангинная форма хронического тонзиллита). Частота безангинных форм составляет 3–7 % среди всех больных хроническим тонзиллитом [1; 7].

Различают также первичные и вторичные тонзиллиты. Последние имеют место при некоторых острых инфекционных заболеваниях (кори, скарлатине, дифтерии, сифилисе и т.д.) [22].

Возбудителями тонзиллита могут быть бактерии, вирусы, простейшие, грибы [17].

Самыми частыми этиологическими агентами острого тонзиллита являются вирусы – риновирусы, коронавирусы, аденовирусы, вирусы гриппа, парагриппа, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна – Барра, цитомегаловирус и др. [2; 16;17]. Предполагается, что вирус может не только играть роль самостоятельного возбудителя ангины, но и способен провоцировать активность бактериальной флоры [18].

Наиболее важными бактериальными возбудителями тонзиллита являются стрептококки, чаще всего – *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А – БГСА). Частота ангин, вызванных БГСА, у детей старше пяти лет и у взрослых составляет 35 – 50 % [18]. Реже ангину вызывают стрептококки групп С и G, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* [2;4; 11; 15; 19; 17; 27]. Редко возбудителями тонзиллита могут быть другие бактериальные патогенны – *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Arcanobacterium haemolyticum* (ранее *Corynebacterium haemolyticum*), *Yersinia enterocolitica*, *Treponema pallidum*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Этиологическая роль микоплазм и хламидий – *Mycoplasma*

pneumoniae, *Chlamydophila pneumoniae* в генезе тонзиллита до настоящего времени окончательно не установлена. Дискутируется вопрос о возможном участии этих микроорганизмов как самостоятельных возбудителей или как копатогенов, а также возможная их роль в рецидивировании симптомов [2; 19; 27].

В последние годы увеличилось число тонзиллитов, в развитии которых принимают участие условно-патогенные бактерии родов *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Listeria* и др. [22]. Иногда встречаются паразитарные тонзиллиты, возбудителями которых являются амёбы ротовой полости, и грибковые ангины – кандидомикозы, лептотрихозы (*Candida albicans*, *Leptotrix buccalis*) [11; 22]. Грибковая ангина обычно возникает на фоне других заболеваний после продолжительного лечения антибиотиками. Течение грибковых поражений длительное [11]. Некоторые авторы полагают, что актиномицеты (в частности *Actinomyces*sp.), кишечная и синегнойная палочки также могут иметь значение в этиологии ангины [18; 36; 37].

Возбудителями язвенно-некротической (язвенно-плёночной) ангины Симановского – Плаута – Венсана является не один микроорганизм, а симбиоз спирохет полости рта (*Spirohaeta buccalis*) и фузобактерий (*Fusobacterium fusiformis*); здесь проявляется синергизм патогенного действия бактерий [11; 18; 22].

Трудности лечения тонзиллита, а также многих других бактериальных инфекций связаны с формированием в организме больного микробных биоплёнок [12; 24].

Биоплёнка – это сообщество клеток микроорганизмов, адгезированных на биотической или абиотической поверхности, окружённые полимерным матриксом и обладающие сложной системой регуляции физиологических процессов, основанной на межклеточной коммуникации [6; 26]. Микроорганизмы в составе биоплёнок приобретают качественно новые свойства по сравнению с микроорганизмами в планктонной форме; т.е. они имеют изменённый фенотип, который проявляется другими параметрами роста и зависит от экспрессии специфичных генов. Это определение позволяет отличить микробные сообщества биоплёнок от похожих на них лишь внешне структур, например, колоний бактерий, растущих на поверхности агара, которые не проявляют ни одной из характеристик, свойственных истинной биоплёнке [13; 31; 40].

Биоплёнка состоит из клеток микроорганизмов и внеклеточного матрикса, представляющего собой слизистый полимерный трёхмерный каркас. В состав биоплёнки могут входить микроорганизмы одного вида, но чаще биоплёнка представляет собой полимикробное сообщество. Сами микроорганизмы составляют всего лишь 5 – 35 % массы биоплёнки, остальная часть – это межклеточный матрикс. Матрикс может состоять из

полисахаридов, гликопротеидов, нуклеиновых кислот и липидов; в нём имеются структуры, похожие на транспортные и водные каналы [3; 5; 13; 34].

Две формы существования бактерий – в виде подвижных свободноживущих организмов (планктонная форма) и в виде биоплёнок были описаны ещё в 1683 г. А. Левенгуком. Однако долгое время сам факт существования биоплёнок игнорировался. Связано это было, прежде всего, с тем, что до конца прошлого века микробиология развивалась главным образом на основании исследовании чистых культур микроорганизмов. Повторно биоплёнки были переоткрыты только в 1978 г. [7; 13]. Общая теория формирования и развития биоплёнок сформулированы в работах Costerton J. W. [6].

Биоплёнки широко распространены в природе, это наиболее распространённая форма организации жизнедеятельности микроорганизмов. 90 – 99 % изученных видов бактерий способны образовывать биоплёнки [5; 6; 13; 34;40].

Предполагается, что вегетирование микроорганизмов в виде биоплёнки представляет собой более эволюционно древнюю форму существования прокариот, нежели в виде планктона. Распространенность и эволюционную древность бактериальных пленок в мире прокариот можно объяснить лишь исходя из того, что они обеспечивают ряд преимуществ их обитателям:

1) матрикс биоплёнки защищает находящиеся в нём микроорганизмы от неблагоприятных физических, химических и биологических факторов внешней среды (например, температурное воздействие, высушивание, ультрафиолетовое излучение, воздействие разнообразных химических веществ, гуморальные и клеточные факторы иммунной защиты макроорганизма);

2) в биоплёнках наблюдается чётко выраженное взаимодействие между микробами одного или разных видов с помощью специальных сигнальных систем; каждый микроорганизм в составе биоплёнки выполняет свои специализированные метаболические функции;

3) благодаря наличию ферментов внеклеточный матрикс может рассматриваться как внешняя пищеварительная система, в которой к тому же могут накапливаться вода и питательные вещества, позволяющие выживать микроорганизмам в фазе низкой метаболической активности, неблагоприятные условия [5; 7; 13; 34; 45].

Таким образом, биоплёнка является сложной биологической структурой высшей организацией жизнедеятельности микробов, в чём-то похожей на многоклеточный организм [5; 45].

Формирование и распространение биоплёнок в организме играют важнейшую роль в развитии патологического процесса. Доказано, что более 70 % инфекций человека

обязательно сопровождается образованием биоплёнок [21]. Биоплёночные бактерии способны выживать при воздействии антибиотиков в таких высоких концентрациях, которые не могут быть достигнуты в организме человека при стандартных терапевтических дозировках. Еще одна негативная характеристика биоплёнок заключается в том, что они, как правило, проявляют устойчивость одновременно ко многим антибиотикам из разных групп. В клинических условиях столь высокая выживаемость биоплёночных микробов ведёт к хронизации инфекционного процесса. Бактерии, входящие в состав биоплёнки, намного более устойчивы к факторам иммунной системы макроорганизма-хозяина. Грамотрицательные бактерии, входящие в состав биоплёнки, могут продуцировать эндотоксин, что может приводить к инфекционно-токсическому шоку. Именно по этим причинам можно считать, что биоплёнка повышает вирулентность и патогенность всех возбудителей [13; 24].

Существует несколько причин повышенной выживаемости бактерий биоплёнок в присутствии антимикробных веществ:

1) микробные клетки в биоплёнке различаются по их отношению к действию антимикробных препаратов. В частности выявлены группы клеток, получившие название «персистеры», которые находятся в состоянии, при котором они устойчивы ко многим неблагоприятным факторам внешней среды, в т.ч. невосприимчивы (толерантны) ко всем известным антибиотикам. Персистирующие клетки являются покоящимися формами клеток, они похожи на споровые формы прокариот и значительно отличаются по фенотипу от активно растущих клеток. Антибиотики с бактерицидным действием в отношении таких микробных клеток оказывают только бактериостатический эффект. Именно поэтому биоплёнки способны восстанавливаться даже после массивной антибактериальной терапии;

2) компоненты матрикса могут связывать и/или инактивировать антимикробный препарат;

3) биоплёнка служит идеальной нишей для обмена генетической информацией между бактериями. Передача генов в биоплёнках наблюдается в 10 – 500 раз чаще, чем в планктонно растущих клетках. Всё это позволяет предполагать, что в биоплёнке происходит ускоренный горизонтальный перенос генетической информации, в том числе генов, определяющих антибиотикоустойчивость [7; 9; 21; 23].

Эпителий миндалин является благоприятным местом для образования биоплёнок микроорганизмами автохтонной микрофлоры ротовой полости [39]. Как образуются биоплёнки на живых поверхностях, в частности на слизистых оболочках организма, известно пока ещё очень мало [35; 14].

В 2003 г. Chole R.A. etal. впервые установили наличие смешанных биоплёнок на

миндалинах у больных хроническим тонзиллитом. В этом эксперименте изучались образцы миндалин взятых у больных хроническим тонзиллитом после их хирургического удаления – тонзилэктомии. Гистологическими методами с помощью световой микроскопии на миндалинах были обнаружены скопления различных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Больше всего бактерий было обнаружено на особых углублениях миндалин – криптах. Применяя трансмиссионную электронную микроскопию было показано, что ультраструктура этих скоплений бактерий сходна с ультраструктурой типичных биоплёнок, при этом был выявлен аморфный матрикс [29].

В 2007 г. GalliJ. etal. с помощью сканирующей электронной микроскопии также были обнаружены биоплёнки на миндалинах с хронической формой инфекции, взятых у больных после тонзилэктомии. Параллельно культуральными методами из этого же биоматериала были выделены и идентифицированы *Staphylococcus aureus* и альфа-гемолитические стрептококки [33].

Похожие результаты были получены Al-Mazrou K. A. с соавторами (2008 г.), которые тоже обнаружили биоплёнки на эпителии миндалин, взятых у больных после тонзилэктомии применяя сканирующую электронную микроскопию. Сравнительный анализ показал, что у больных с хронически воспалёнными миндалинами биоплёнки были обнаружены с большей частотой, чем у пациентов с увеличенными, но не инфицированными, не воспалёнными миндалинами. Таким образом, здесь отчётливо прослеживается связь между наличием биоплёнок и хроническим воспалением. Микробиологическими методами в этом эксперименте были выделены различные бактерии, большей частью грамположительные. Из патогенных бактерий преобладал *Staphylococcus* sp., в несколько меньшем количестве был выделен *Streptococcus* sp. [28].

Обычная световая микроскопия и даже электронная (трансмиссионная или сканирующая) микроскопия далеко не всегда могут дать достоверные результаты о наличии биоплёнки. Методы как световой, так и электронной микроскопии требуют процесса обезвоживания, что уменьшает общий объем матрикса и изменяет ультраструктуру биоплёнки. Kania R.E. etal. в 2007 г. доказали наличие биоплёнок на поверхности миндалин у больных тонзиллитом применяя более совершенный метод детекции биоплёнок – конфокальную лазерную сканирующую микроскопию с использованием двойной окраски [35].

Предполагаются, что даже в фазе биоплёнки, бактерии, тем не менее, способны высвобождать эндотоксины, что приводит к хроническому воспалению и гипертрофии миндалин, а периодическое высвобождение из биоплёнки планктонных форм бактерий коррелирует с периодическими обострениями (рецидивами) хронического процесса [29].

Нельзя, однако, пока ещё окончательно утверждать, что обнаруженные с помощью микроскопии бактерии и образуемые ими биоплёнки являются причиной тонзиллита [38].

В настоящее время довольно хорошо изучена биоплёнкообразующая способность чистых культур – возбудителей тонзиллита, таких как *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemoph ilusinfluenzae*, *Staphilococcus aureus*, *Candida albicans* – все они способны образовывать биоплёнки in vitro. Для *Streptococcus pyogenes* показана способность образовывать биоплёнки в организме экспериментальных животных, а для *Haemophilus influenzae* – на поверхности клеток эпителия в клеточной культуре in vitro [25; 30; 32; 41-44].

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Автохтонная микрофлора ротоглотки человека, адгезируясь на эпителии, образует биоплёнки;
2. Бактерии, входящие в состав биоплёнки, имеют качественно новые свойства по сравнению с микроорганизмами в планктонной форме – они устойчивы к факторам иммунной системы и резистентны к антимикробным препаратам;
3. При заболевании тонзиллитом на миндалинах с помощью методов световой и электронной микроскопии также обнаружены биоплёнки; хотя про качественный состав этих биоплёнок известно очень мало.
4. Доказана способность к биоплёнкообразованию in vitro у наиболее важных бактериальных возбудителей тонзиллита.

Список литературы

1. Азнабаева Л.М., Усвяцов Б.Я. Микробиологические критерии диагностики хронического тонзиллита у часто болеющих детей // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 2. – С. 57 – 61.
2. Андреева И. В., Стецюк О. У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2009. – Том 11. – № 2. – С. 143 – 151.
3. Афиногеева А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биоплёнки ран – состояние вопроса // Травматология и ортопедия России – 2011. – № 3(61). – С. 119 – 125.
4. Ветрова А. Д. Острый тонзиллит у детей: точка зрения педиатра // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11. – № 2. С. 61 – 64.
5. Голуб А.В. Бактериальные биоплёнки – новая цель терапии? // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2012. – Т. 14. – № 1. – С. 23 – 29.
6. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные биоплёнки и инфекции // Журнал

инфектологии. – 2010. – Т. 2. – № 3. – С. 4 – 15.

7. Гофман В.В., Бакулина Л.С. Почему применение антисептиков и антибиотиков не даёт желаемого эффекта при лечении больных хроническим компенсированным тонзиллитом? //Российская оториноларингология. – 2013. – № 2(63). – С. 21 – 25.

8. Гофман В.В. Диагностика безангинной формы хронического тонзиллита // Российская оториноларингология. – 2014. – № 3(70). – С. 28 – 34.

9. Евдокимова Н.В., Черненькая Т.В. Персистирующие клетки микроорганизмов – новый взгляд на старую проблему // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2013. – Том 15. - № 3. – С. 192 – 197.

10. Енин И.П. Микрофлора небных миндалин при хроническом тонзиллите / И.П. Енин, В.А. Батурин, Е.В. Щетинин, В.П. Карпов, И.В. Енин // Вестник оториноларингологии. – 2013. – № 4. – С. 21 – 22.

11. Канкасова М. Н., Мохова О. Г., Поздеева О. С. Современные взгляды на проблему острых тонзиллитов у детей // Практическая медицина. – 2009. – № 7(39). – С. 55 – 62.

12. Крюков А.И. Роль микрофлоры в этиологии хронического тонзиллита / А.И. Крюков, А.С. Товмасян И.В. Драбкина М.А. Сухина В.Г. Жуховицкий // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 3. – С. 4 – 6.

13. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биоплёнка? // Практическая медицина – 2011. – № 5(53). – С. 7 – 10.

14. Мартынова А.В., Туркутюков В.Б. Диагностическая ценность выделения грибковой микрофлоры в микробиологической диагностике внебольничной пневмонии // Успехи медицинской микологии. – 2003. – Т. 1. - № 1. – С. 77 – 78.

15. Мартынова А.В., Туркутюков В.Б. Особенности молекулярно-эпидемиологической диагностики неинвазивных штаммов *S. pneumonia* // Российская оториноларингология. – 2007. - № 3. – С. 88 – 90.

16. Медведев А.Ю., Валишин Д.А. Этиологические особенности ангин у больных инфицированных вирусом Эпштейна-Барра // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Том 6. – № 3. – С. 88 – 90.

17. Нагорная Н.В., Бордюгова Е.В., Коваль А.П. Острый стрептококковый тонзиллит у ребёнка. Вопросы, заданные жизнью // Здоровье ребёнка. – 2013. – № 8 (51). – С. 115 – 120.

18. Пальчун В. Т., Лучихин Л. А., Крюков А. И. Воспалительные заболевания глотки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 288 с.

19. Промыслова Е. А., Селимзянова Л. Р., Вишнёва Е. А. Диагностика и терапия острого стрептококкового тонзиллофарингита: современные рекомендации // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10. – № 6. – С. 10 – 14.

20. Салтанова Ж.Е. Хронический тонзиллит и его бактериальные возбудители // Кремлёвская медицина. Клинический вестник. – 2013. – № 2. – С. 206 – 212.

21. Тэц В.В., Тэц Г.В. Микробные биоплёнки и проблемы антибиотикотерапии // Практическая пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 60 – 64.

22. Финогеев Ю.П. Острые тонзиллиты у инфекционных больных / Ю.П. Финогеев, Д.А. Павлович, С.М. Захаренко, В.Ф. Крумгольц // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3. – №4. – С. 84 – 91.

23. Фролова Я.Н. Биологические свойства биоплёнок токсигенных штаммов Corynebacteriumdiphtheriagravistox+: дис. ... канд. биол. наук. – Ростов-на-Дону, 2015. – 118 с.

24. Чеботарь И.В. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий / И.В. Чеботарь, А.Н. Маянский, Е.Д. Кончакова, А.В. Лазарева, В.П. Чистякова // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2012. – Т. 14. – № 1. – С. 51 – 58.

25. Чеботарь И.В. Биоплёнки *Staphilococcus aureus* – структурно-функциональные характеристики и взаимоотношение с нейтрофилами: дисс…. докт. мед. наук. – Нижний Новгород, 2014. – 240 с.

26. Чеботарь И.В. Механизмы антибиоплёночного иммунитета // Вестник РАМН. – 2012. – № 12. С. 22 – 29.

27. Черкасова Е.Н., Кузнецова Т.А. Острый тонзиллит на педиатрическом участке: этиологическая диагностика и лечение // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12. – № 2. – С. 197 – 200.

28. Al-Mazrou K. A. Al-Khattaf A. S. Adherent Biofilms in Adenotonsillar Diseases in Children // Arch. otolaryngol. head neck surg. – 2008. – Vol. 134. – No 1. – P. 20 – 23.

29. Chole R.A., Faddis B.T. Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissues: a possible mechanism to explain chronicity // Arch Otolaryngol Head Neck Surg – 2003. – Vol. 129. – P. 634 – 636.

30. Doern C.D. Biofilm formation by group A *Streptococcus*: a role for the streptococcal regulator of virulence (Srv) and streptococcal cysteine protease (SpeB) / C.D. Doern, A. L. Roberts, W. Hong, J. Nelson, S. Lukomski, W. E. Swords, S. D. Reid // Microbiology. – 2009. – No 155. – P. 46 – 52.

31. Donlan R.M. Biofilms: microbial life on surfaces // Emerging Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 8. – No 9. – P. 881 – 890.

32. Galli. J. Biofilm formation by *Haemophilus influenza* isolated from adeno-tonsil tissue samples, and its role in recurrent adenotonsillitis / J. Galli, L. Calo, F. Ardito, M. Imperiali, E. Bassotti, G. Fadda, G. Paludetti // Acta otorhinolaryngol. Ital. – 2007. – No 27. P. 134 – 138.

33. Galli J. Recurrent upper airway infections and bacterial biofilms /J. Galli, F. Ardito, L. Calo, L. Mancinelli, M. Imperiali, C. Parrilla, P.M. Picciotti, G. Fadda // The Journal of Laryngology & Otology. – 2007. – Vol. 121. – P. 341 – 344.

34. Garrett T.R., Bhakoo M., Zhang Z. Bacterial adhesion and biofilms on surfaces // Progress in Natural Science. – 2008. – No 18. – P. 1049 – 1056.

35. Kania R.E. Demonstration of bacterial cells and glycocalyx in biofilms on human tonsils / R.E. Kania, G.E. Lamers, M.J. Vonk, P.T. Ba Huy, P.S. Hiemstra, G.V. Bloemberg, J.J. Grote // Arch Otolaryngol Head Neck Surg – 2007. – Vol. 133. – P. 115 – 121.

36. Kutluhan A. The role of the actinomyces in obstructive tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis in pediatric population / A. Kutluhan, M. Salvız, G. Yalcıner, O. Kandemir, C. Yesil // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2011. – No 75. – P. 391 – 394.

37. Lierop A.C., Prescott C.A.J., Sinclair-Smith C.C. An investigation of the significance of Actinomycosis in tonsil disease // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2007. – No 71. – P 1883 – 1888.

38. Macassey E., Dawes P. Biofilms and their role in otorhinolaryngological disease // The Journal of Laryngology & Otology. – 2008. – Vol 122. – P. 1273 – 1278.

39. Morris D.P. Bacterial Biofilm in Upper Respiratory Tract Infections // Current Infectious Disease Reports. – 2007. Vol. 9. – P. 186 – 192.

40. Prakash B., Veeregowda B.M., Krishnappa G. Biofilms: a survival strategy of bacteria // Current science. – 2003. – Vol. 85. – No. 9, 10. – P. 1299 – 1307.

41. Roberts A. L. Loss of the Group A Streptococcus Regulator Srv Decreases Biofilm Formation In Vivo in an Otitis Media Model of Infection / A. L. Roberts, K. L. Connolly, Ch. D. Doern, R. C. Holder, S. D. Reid // Infection and immunity. – 2010. – Vol. 78. – No 11. – P. 4800 – 4808.

42. Sanchez C. J. *Streptococcus pneumoniae* in Biofilms Are Unable to Cause Invasive Disease Due to Altered Virulence Determinant Production / C. J. Sanchez, N. Kumar, A. Lizcano, P. Shivshankar, J. C. Hotopp, J. H. Jorgensen, H. Tettelin, C. J. Orihuela // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6. – e28738.

43. Seneviratne C. J., Jin L., Samaranayake L. P. Biofilm lifestyle of *Candida*: a mini review // Oral Diseases. – 2008. – Vol. 14. – P. 482 – 590.

44. Starner T. D. Haemophilus influenzae Forms Biofilms on Airway Epithelia / T. D. Starner, N. Zhang, G.-H. Kim, M. A. Apicella, P. B. McCray // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2006. – Vol. 174. – P. 213 – 220.

45. Watnick P., Kolter R. Biofilm, City of Microbes // Journal of bacteriology. – 2000. – Vol. 182. – No 10. – P. 2675 – 2679.