

УДК 579.61+616.322-002+616-003.81-071-085
ББК 54.12я73+28.7

В.А. КОЗЛОВ, С.П. САПОЖНИКОВ, А.И. ФУФАЕВА,
В.Ю. АЛЕКСАНДРОВА, Ю.В. ПЕТРОВА, М.Б. МИЖЕЕВ

БАКТЕРИИ – ПЕРВИЧНЫЙ ИСТОЧНИК АМИЛОИДА НЕБНОЙ МИНДАЛИНЫ*

Ключевые слова: амилоид, тиофлавин, флуоресценция, небная миндалина, хронический тонзиллит, паратонзиллярный абсцесс.

Цель работы – патогистологическое исследование соскоба небной миндалины при окрашивании тиофлавином для выявления присутствия амилоида в поверхностных структурах миндалины как метод малоинвазивной диагностики амилоидоза. Материалом послужили соскобы с небных миндалин двух молодых мужчин, взятые непосредственно перед плановой (28 лет) и экстренной (23 года, тонзиллярный абсцесс) тонзиллэтомией. Соскобы с правой и левой миндалин обоих пациентов были нанесены на предметные стекла, окрашены 0,1% раствором тиофлавина S методом полива сверху и закрыты покровными стеклами. Через час после взятия соскобов они были исследованы под люминесцентным микроскопом «Люмам-4», интенсивность флуоресценции светящихся объектов измерена с помощью люминометра ФМЭЛ 1А в милливольтах. В обоих случаях в соскобах миндалин обнаружены флуоресцирующие темно-зеленым или желто-коричневым цветом казеозные массы (интенсивность флуоресценции 84 ± 17 мВ), а также: 1) одиночные флуоресцирующие эпителиальные клетки (10 ± 3); 2) нефлуоресцирующие неправильной формы крупные клетки со слегка флуоресцирующим ядром в виде нитевидных структур, выделяющиеся черной цитоплазмой на флуоресцирующем фоне; 3) ротовые амебы с цитоплазмой и ядрами от одного до четырех, флуоресцирующие зеленым цветом (44 ± 49 и 86 ± 94 , соответственно); 4) колонии палочковидных бактерий с яркой золотисто-коричневой флуоресценцией (105 ± 24); 5) колонии кокков (тетракокки и диплококки), флуоресцирующие зеленым и золотисто-желтым цветом (94 ± 29 мВ); 6) одиночные кокковые формы. Исходя из результатов исследования сделаны выводы: 1) микстная инфекция, сопровождающая хронический тонзиллит, продуцирует амилоид, который содержится, в том числе, в казеозе крипт миндалин; 2) бактериальный амилоид может являться затравкой для образования амилоидных масс внутри миндалины; 3) исследование соскобов и биоптатов ротовой полости с целью выявления системного амилоидоза, скорее всего, является неадекватным методом исследования; 4) выявление амилоида в соскобе с миндалин с помощью тиофлавина S может быть дифференцирующим методом ранней диагностики, свидетельствующим о необходимости проведения срочной тонзиллэтомии с целью профилактики возрастного системного амилоидоза.

V. KOZLOV, S. SAPOZHNIKOV, A. FUFAYEVA, V. ALEKSANDROVA,
Yu. PETROVA, M. MIZHEEV

BACTERIA AS A PRIMARY SOURCE OF PALATINE AMYLOID

Key words: amyloid, thioflavin, fluorescence, palatine tonsil, chronic tonsillitis, paratonsillar abscess

The aim of the study was a pathohistological study of palatine tonsil scraping in staining with thioflavin to detect the presence of amyloid in tonsil's surface structures as a method of minimally invasive diagnosis of amyloidosis. The material was scrapings from palatine tonsils of two young men, taken immediately before a planned (28 y.o.) and urgent (23 y.o., tonsillar abscess) tonsillectomy. Scrapings from the right and left tonsils of both patients were applied to slide glasses, stained with a 0.1% solution of thioflavin S by top irrigation and covered with coverslips. In an hour after taking the scrapings, they were examined under a luminescent microscope Lumam, fluorescence intensity of luminous objects was measured with the help of the FMEL 1A luminometer in millivolts. In both cases in tonsillar scrapings fluorescent with dark green or yellow-

* Работа выполнена при поддержке ФГБОУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям), договор № 12915 ГУ/2017.

brown caseous masses (fluorescence intensity of 84 ± 17 mV) were detected as well as: 1) single fluorescent epithelial cells (10 ± 3); 2) non-fluorescent irregularly shaped large cells with a slightly fluorescent nucleus in the form of filamentous structures that are distinguished by a black cytoplasm against a fluorescent background; 3) dental amoebae with a cytoplasm and from one to four nuclei, fluorescing in green (44 ± 49 and 86 ± 94 , respectively); 4) colonies of rod-like bacteria with bright golden-brown fluorescence (105 ± 24); 5) cocci colonies (tetrads and diplococci) fluorescing with green and golden yellow color (94 ± 29 mV), and 6) single coccal forms. Based on the results of the study, conclusions are drawn: 1) mixed infection accompanying chronic tonsillitis, produces amyloid, which is contained, among others, in caseation of tonsillar crypts; 2) bacterial amyloid may be an incentive for forming amyloid masses inside a tonsil; 3) examination of scrapings and oral biopsy specimens for the purpose of identifying systemic amyloidosis is most likely to be an inadequate method of investigation; 4) detection of amyloid in a tonsillar scraping using thioflavin S can be a differentiating method of early diagnosis, testifying to the need for urgent tonsillectomy to prevent age-related systemic amyloidosis.

Амилоидное поражение тканей и органов первичное (генетически предопределенное) и вторичное (приобретенное как осложнение хронических воспалительных заболеваний) с каждым годом становится все большей клинической проблемой. Это связано и с улучшением методов диагностики. Как оказалось, ряд заболеваний, таких как паркинсонизм, глаукома, сахарный диабет и др., начинаются со стартового амилоидного повреждения тканей, и увеличением средней продолжительности жизни, что повлекло рост старческих амилоидозов [9, 10]. Нами было обнаружено, что в ряде случаев у больных хроническим тонзиллитом в патогистологическом материале небных миндалин обнаруживаются амилоидные отложения. Поскольку амилоид, однажды образовавшись, имеет тенденцию к накоплению в организме в результате самовоспроизводства из белков-предшественников, которых в настоящее время известно более двадцати [12], явление локального амилоидоза небных миндалин при хроническом тонзиллите, ранее неизвестное, может представлять собой не учитываемую по незнанию клиническую проблему. В связи с этим фонду содействия инновациям (ФГБОУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере») нами была предложена поисковая работа – «Разработка экспресс-метода диагностики амилоидного поражения миндалин для принятия решения о тонзиллэктомии»¹.

Цель исследования – патогистологическое исследование соскоба небной миндалины при окрашивании тиофлавином для выявления присутствия амилоида в поверхностных структурах миндалины как метод малоинвазивной диагностики локального амилоидоза миндалин.

Материал и методы исследования. Материалом исследования послужили соскобы с небных миндалин двух молодых мужчин, взятые непосредственно перед плановой (28 лет) и экстренной (23 года, тонзиллярный абсцесс) тонзиллэктомией в отделении оториноларингологии БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашской Республики. Соскобы с правой и левой миндалин обоих пациентов были нанесены на предметные стекла, окрашены 0,1%-ным раствором тиофлавина S методом полива сверху и закрыты покровными стеклами. Через час после взятия соскобов они были исследованы под люминесцентным микроскопом «Люмам-4», интенсивность флуоресценции светящихся объектов измерена с помощью люминометра ФМЭЛ-1А в милли-

¹ Александрова В.Ю., Козлов В.А., Сапожников С.П. Техническое задание на выполнение работ по теме «Разработка экспресс-метода диагностики амилоидного поражения миндалин для принятия решения о тонзиллэктомии», договор № 12915 ГУ/2017.

вольтах, зонд 0,5. Все замеры осуществляли при следующих параметрах: 537 ± 9 нм (светофильтр N 9 насадки ФМЭЛ-1А), запирающий светофильтр ЖС18, $\lambda_{\text{возбужд.}} = 460$ нм, светофильтры ФС, БС, СЗС. Электрические параметры при всех люминесцентных измерениях на всех замерах определялись следующими параметрами: входное напряжение 900 В, сопротивление усилителя 10^6 Ом. Для измерения использовался ФЭУ-39, показания снимались с цифрового вольтметра. В процессе флуориметрии были получены значения флуоресценции не менее чем от десяти однородных объектов исследования (таблица). Видеофиксацию объектов, обнаруживаемых в соскобах, осуществляли с помощью цифровой камеры Levenhuk D320L NG, 3 Мпикс, USB 2.0.

Тонзиллэктомированные миндалины обоих пациентов были зафиксированы 10%-ным нейтральным формалином, после чего залиты в парафин. Четырехмикронные парафиновые срезы миндалин после депарафинирования окрашивали 1%-ным раствором конго красного по Н.Н. Venhold (1923), ядра клеток докрашивали гематоксилином Карацци. Полученные срезы микроскопировали на световом микроскопе. Кроме того, последовательные четырехмикронные срезы миндалин окрашивали 0,1%-ным раствором тиюфлавина S и микроскопировали с помощью люминесцентного микроскопа.

Полученные данные, представленные в виде $\bar{M} \pm m$ (где \bar{M} – средняя, m – стандартная ошибка средней), обработаны методами дескриптивной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение. В обоих случаях в соскобах миндалин обнаружены флуоресцирующие темно-зеленым или желто-коричневым цветом казеозные массы. Интенсивность флуоресценции обнаруженных объектов показана в таблице. Как можно заметить, интенсивность флуоресценции значительно варьировала, особенно у ротовых амёб, где различия между минимальными и максимальными значениями в ядрах и цитоплазме составляла 35 и 54 раза, соответственно. На фоне флуоресцирующих казеозных масс выделялись не флуоресцирующие неправильной формы крупные клетки со слегка флуоресцирующим ядром в виде нитевидных структур, выделяющиеся черной цитоплазмой на флуоресцирующем фоне (рис. 1).

Интенсивность флуоресценции объектов соскоба миндалин

Объекты исследования		Интенсивность флуоресценции, мВ	Min	Max
Казеозные массы		84 ± 17	67	103
Эпителиальные клетки		10 ± 3	6	14
Амебы	ядро	86 ± 94	11	379
	цитоплазма	44 ± 49	3	163
Бактерии	палочки	105 ± 24	70	149
	кокки	94 ± 29	66	133

Кроме того, обнаруживались одиночные флуоресцирующие эпителиальные клетки. Скопления ротовых амёб с цитоплазмой и ядром, флуоресцирующих зеленым цветом, число ядер от одного до четырех (рис. 2). Рядом с одиночными амёбами встречались друзы (колонии) палочковидных бактерий с яркой золотисто-коричневой флуоресценцией, колонии кокков (тетракокки и диплококки), флуоресцирующие зеленым и золотисто-желтым цветом (рис. 3, 4; пустое черное пространство – поверхность стекла без казеозных масс), а также одиночные кокковые формы.

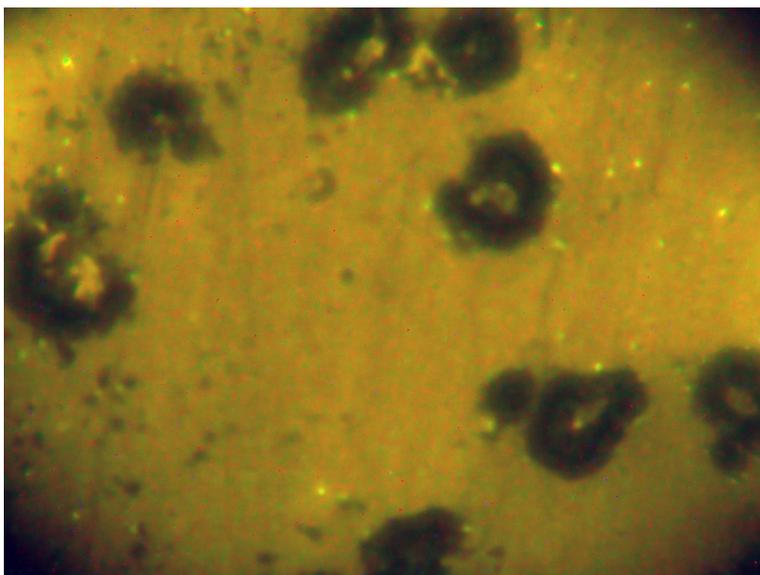


Рис. 1. Нефлуоресцирующие клетки.

Видны как темные, неправильной формы пятна на фоне казеозных масс, флуоресцирующих желто-коричневым светом, в центре пятен просматриваются клеточные ядра, интенсивность флуоресценции которых совпадает с интенсивностью флуоресценции казеозного фона. Ярко-желтые пятна – одиночные кокки. Тιοфлавин S. Ув.×1000

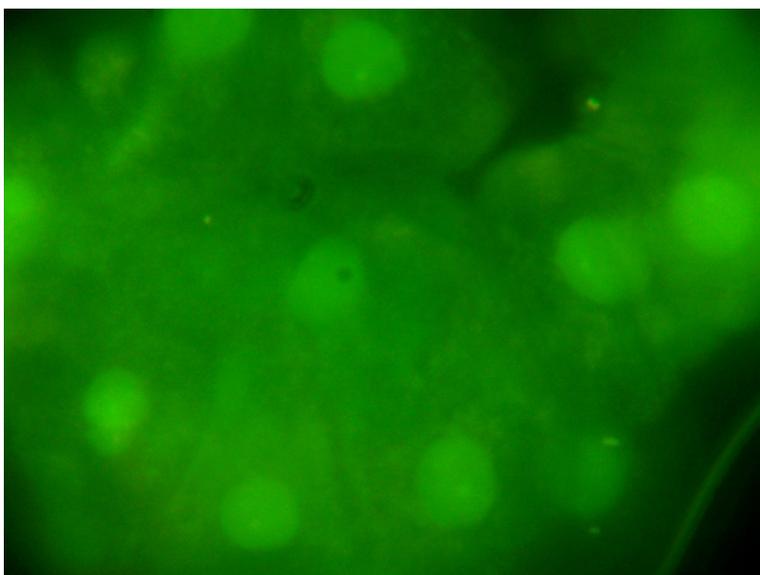


Рис. 2. Группа ротовых амёб. Тιοфлавин S. Ув.×400

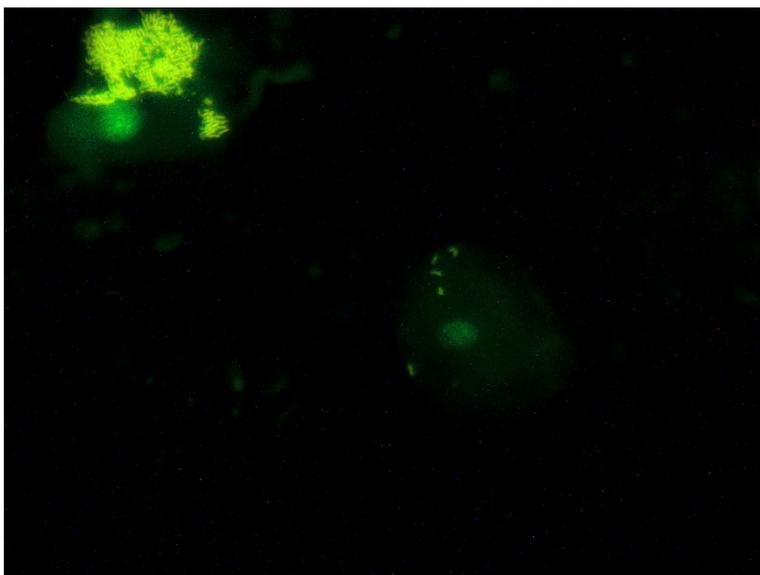


Рис. 3. Ротовые амёбы и колония ярко флуоресцирующих бацилл.
В нижней правой части рисунка палочковидные бактерии поглощены ротовой амёбой.
Тиофлавин S. Ув.×400

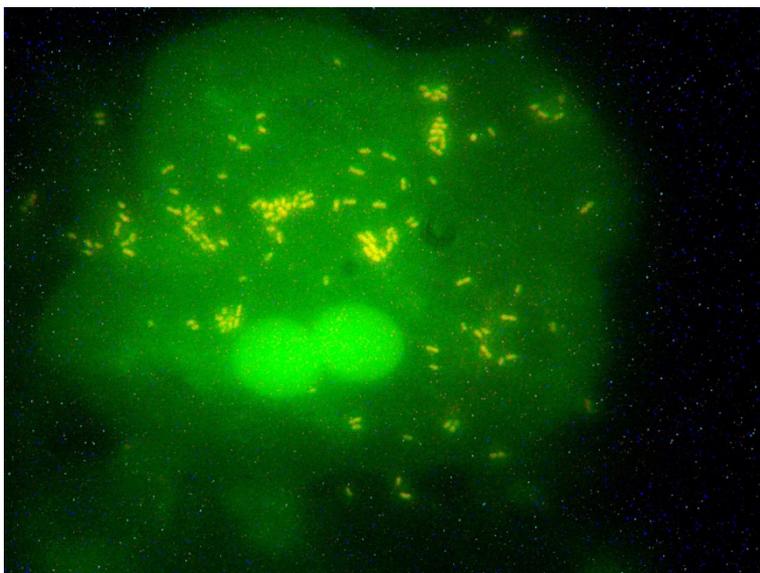


Рис. 4. Ротовая амёба с двумя ярко светящимися клеточными ядрами.
В нижней части видны ложноножки. На ее поверхности расположены бациллы
и кокки. Тиофлавин S. Ув.×1000.

Ранее проведенными многочисленными исследованиями установлено, что низкая фоновая флуоресценция тиофлавинов S и T резко, более чем в 1000 раз, возрастает при связывании их амилоидом [11]. Интенсивность флуоресценции этих веществ концентрационно зависима от количества амилоида, что

используется в экспериментальных биомедицинских исследованиях, например, для изучения кинетики образования амилоида в эксперименте *in vitro* [3]. Наряду с конго красным тиофлавина считаются высокоспецифичными маркерами амилоида [5]. Поэтому результаты нашего исследования позволяют утверждать, что в казеозных массах, полученных из крипт небных миндалин, присутствует амилоид, флуоресцирующий желто-зеленым светом. Если судить по размерам и форме обнаруженных нами в казеозных массах нефлуоресцирующих клеток – это макрофаги. Бактериальные колонии светятся от зеленого до ярко-желтого, золотистого цвета. Известно, что, по крайней мере, некоторые бактерии и микроскопические грибы (например, дрожжи рода *Candida*) продуцируют амилоид, который выполняет ряд жизненно важных для этих организмов функций [2, 7, 8]. Тонзиллитогенная микрофлора ротовой полости многочисленна, как правило, представляет собой микстную культуру, преобладают различные виды стрептококков, кишечной палочки, грибы рода *Candida* [1, 4, 6, 14]. По-видимому, обнаруженные нами возбудители принадлежат к каким-то из этих групп микроорганизмов и являются продуцентами амилоида, поскольку их поверхность ярко флуоресцирует в присутствии тиофлавина.

Обнаруженные нами в обоих случаях ротовые амёбы являются обычными для ротовой полости непатогенными представителями простейших. Тем не менее, поскольку они в присутствии тиофлавина интенсивно флуоресцируют, это означает, что они также содержат амилоид. Поскольку интенсивность их флуоресценции была наиболее вариабельна, это позволяет предположить, что это амилоид поглощенных и переваренных ими бактерий. Амёбы, в отличие от бактерий, гораздо более подвижный организм, способный перемещаться по всей ротовой полости и таким образом разносить амилоид на значительно удаленные от небных миндалин расстояния. Если учитывать это обстоятельство, то становится очевидным, что методики ранней диагностики первичных и вторичных, системных и локальных амилоидозов, основанные на изучении материала биопсии десен или зубов являются явно неадекватными методами исследования, поскольку не устанавливают источник выявляемого амилоида. Поэтому в качестве альтернативного метода обнаружения амилоидоза внутренних органов в качестве рутинного метода исследования следует рекомендовать флуориметрию плазмы крови мокрым или сухим способом.

При патогистологическом исследовании парафиновых срезов миндалин, резецированных по поводу хронического тонзиллита, при окрашивании тиофлавином нами было обнаружено присутствие амилоида в одиночных слюнных железах (рис. 5). Это доказывает, что бактериальный амилоид может индуцировать образование амилоида из амилоидогенного белка. В данном случае источником амилоида, очевидно, являлся амилоидоген лизоцим [12]. Образование вторичного амилоида из белков предшественников макроорганизма в настоящее время расценивается как защитная реакция, направленная на неспецифическое связывание бактериальных антигенов [13]. Данное обстоятельство явно указывает, что амилоидогенез, начавшись в поверхностных структурах миндалин (криптах), может распространяться на прилежащие ткани и поэтому представляет собой опасность для организма в целом.

Верификацию амилоидного поражения миндалин исследовали с помощью окрашивания срезов конго красным и тиофлавином S. У больного 22 лет, тонзиллэктомия которому была проведена экстренно в гистологических срезах, окрашенных конго, наблюдались признаки острого воспаления с ин-

филтрацией нейтрофилами подкапсульного пространства и диффузной лимфоидной ткани. Структура сосудов артериального типа и одиночных слюнных желез не изменена. На серии последовательных срезов конго положительное окрашивание не обнаруживается. При окрашивании тиюфлавином S характерного для амилоида желто-коричневого и золотистого окрашивания не наблюдается.

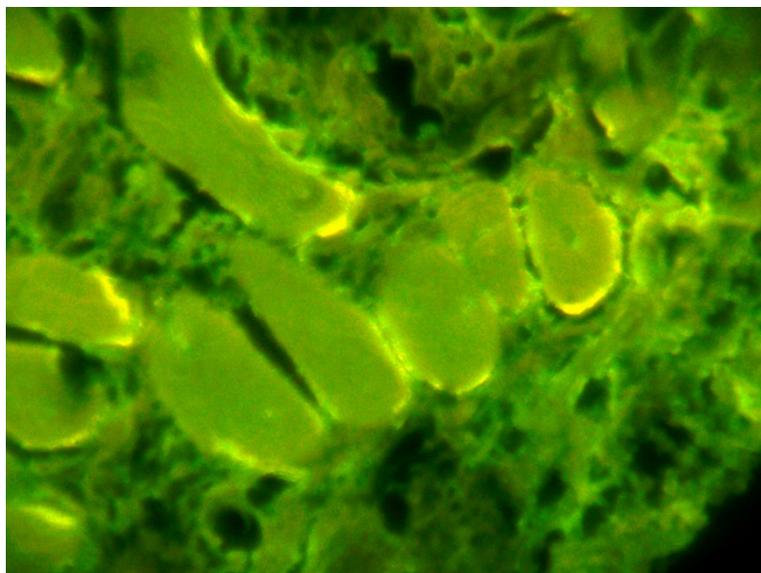


Рис. 5. Амилоид в одиночных слюнных железах человека. Тонзиллектомированный материал. Тиюфлавин S. Ув.×400

У второго пациента в срезах миндалин наблюдались признаки хронического воспаления с рубцовыми изменениями, стенки сосудов артериального типа утолщены, изменены по типу гиалинового перерождения. Часть одиночных слюнных желез представляет собой ретенционные кисты, заполненные муцином. При окрашивании конго в некоторых одиночных слюнных железах обнаруживается конго положительное вещество – амилоид (рис. 6), гамма окрашивания меняется от слабо-розового цвета до интенсивного красно-коричневого. При окрашивании и тиюфлавином S – часть ретенционных кист интенсивно флуоресцировала желто-коричневым цветом, как на рис. 5.

Исходя из результатов исследования гистологического материала можно сделать вывод, что в первом случае амилоидное поражение миндалин отсутствует, тогда как у второго пациента наблюдаются признаки начального амилоидного перерождения в измененных слюнных железах. Это доказывает высказанное нами выше предположение, что амилоид в миндалинах при хроническом тонзиллите образуется из лизоцима. Очевидно условием начала его формирования является воспалительное поражение расположенных рядом одиночных слюнных желез с последующим образованием кистой полости. Возможно, что первичным (затравочным) является амилоид условно-патогенных бактерий, которые легко могут проникать в просвет неизмененных желез и оставаться там до формирования ретенционных кист и/или амилоид может быть занесен в железы ротовыми амебами.

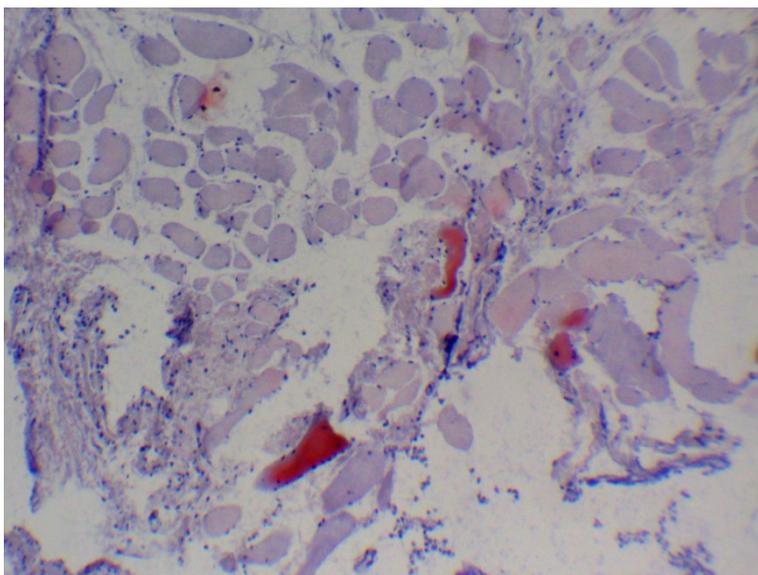


Рис. 6. Амилоид в одиночных слюнных железах человека.
Тонзиллэктомированный материал. Конго красный по Н.Н. Benhold. Ув.×400

Таким образом, на основании исследования допустимо сделать ряд важных выводов:

- 1) микстная инфекция, сопровождающая хронический тонзиллит, является продуцентом амилоида, который содержится, в том числе, в детрите крипт миндалина;
- 2) бактериальный амилоид может являться затравкой для образования амилоидных масс внутри миндалина;
- 3) исследование соскобов и биоптатов ротовой полости с целью выявления системного амилоидоза, скорее всего, является неадекватным методом исследования;
- 4) выявление амилоида в соскобе с миндалина с помощью тиофлавина S может быть методом ранней диагностики, свидетельствующим о необходимости проведения срочной тонзиллэктомии с целью профилактики возрастного системного амилоидоза.

Литература

1. Кренделев М.С. К вопросу об этиологии тонзиллита [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 11 URL: <https://viviophica.com/articles/medicine/314909> (дата обращения: 28.06.2018).
2. Рекстина В.В., Горковский А.А., Безсонов Е.Е., Калёбина Т.С. Амилоидные белки поверхности микроорганизмов: структура, свойства и значение для медицины // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2016. № 1. С. 4–13.
3. Родина Н.П., Сулацкая А.И. Влияние условий макромолекулярного краудинга на фотофизические свойства тиофлавина Т-специфического флуоресцентного зонда на образование амилоидных фибрилл // Современные тенденции развития науки и технологий. 2015. № 6-3. С. 81–84.
4. Селимзянова Л.Р., Вишнёва Е.А., Промыслова Е.А. Тонзиллиты у детей: вопросы патогенеза и возможности фитотерапии // Педиатрическая фармакология. 2014. Т. 11, № 4. С. 129–133.
5. Сулацкая А.И., Кузнецова И.М., Туроверов К.К. Использование флуоресцентного красителя тиофлавина Т для изучения структуры амилоидных фибрилл // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. Физика и химия. 2011. № 4. С. 152–160.

6. Хасанов С.А., Мухримова Ш.З. Особенности микрофлоры небных миндалин с хроническим тонзиллитом у детей дошкольного возраста // Молодой ученый. 2016. № 25(129). С. 163–167.
7. Chapman M.R., Robinson L.S., Pinkner J.S., Roth R., Heuser J., Hammar M., Normark S., Hultgren S.J. Role of Escherichia coli curli operons in directing amyloid fiber formation. *Science (New York)*, 2002, vol. 295, pp. 851–855.
8. Claessen D., Rink R., de Jong W., Siebring J., de Vreugd P., Boersa F.G.H., Dijkhuizen L., Wosten H.A.B. A novel class of secreted hydrophobic proteins is involved in aerial hyphae formation in *Streptomyces coelicolor* by forming amyloid-like fibrils. *Genes & development*, 2003, no. 17, pp. 1714–1726.
9. Luheshi, L. and Dobson, C. Bridging the gap: From protein misfolding to protein misfolding diseases. *FEBS Letters*, 2009, no. 583(16), pp. 2581–2586. DOI: 10.1016/j.febslet.2009.06.030.
10. Maskevich A.A., Stsiapura V.I., Kuzmitsky V.A., Kuznetsova I.M., Povarova O.I., Uversky V.N., Turoverov K.K. Spectral properties of thioflavin T in solvents with different dielectric properties and in a fibril-incorporated form. *J. Proteome Res.*, 2007, vol. 6, no. 4, pp. 1392–1401. DOI: 10.1021/pr0605567.
11. Nakazato M., Matsukura S. New Type of Amyloidosis. Islet Amyloid Polypeptide(IAPP/Amylin) in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Internal Medicine*, 1993, vol. 32, no. 12, pp. 928–929.
12. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*, 2010, vol. 17, no. 3–4, pp. 101–104. DOI: 10.3109/13506129.2010.526812.
13. Soscia S., Kirby J., Washicosky K., Tucker S., Ingelsson M., Hyma, B., Burton M., Goldstein L., Duong S., Tanzi R., Moir R. The Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β -Protein Is an Antimicrobial Peptide. *PLoS ONE*, 2015, no. 3, pp. e9505. DOI: 10.1371/journal.pone.0009505.
14. Tsyrukunov V., Rybak N., Vasil'ev A., Rybak R. Microbiological and morphological aspects of chronic tonsillitis. *Infekcionnye bolezni*, 2016, vol. 14, no. 1, pp. 42–47. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-1-42-47.

References

1. Krendelev M.S. K voprosu ob etiologii tonsillita [On the issue of the etiology of tonsillitis [Electronic resource]]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2015, no. 4, p. 11. Available at: <https://ivivliophica.com/articles/medicine/314909>.
2. Rekestina V.V., Gorkovskii A.A., Bezsonov E.E., Kalebina T.S. *Amiloidnye belki poverkhnosti mikroorganizmov: struktura, svoistva i znachenie dlya meditsiny* [Amyloid proteins of the surface of microorganisms: structure, properties and importance for medicine]. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2016, no. 1, pp. 4–13.
3. Rodina N.P., Sulatskaya A.I. Vliyanie uslovii makromolekulyarnogo kraudinga na fotofizicheskie svoistva tioflavina T – spetsificheskogo fluoretsentnogo zonda na obrazovanie amiloidnykh fibril [Influence of macromolecular crowding conditions on the photophysical properties of thioflavin of a T-specific fluorescent probe on the formation of amyloid fibrils]. *Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*, 2015, no. 6-3, pp. 81–84.
4. Selimzyanova L.R., Vishneva E.A., Promyslova E.A. *Tonzillity u detei: voprosy patogeneza i vozmozhnosti fitoterapii* [Tonsillitis in children: pathogenesis and the possibility of phytotherapy]. *Pediatricheskaya farmakologiya*, 2014, vol. 11, no. 4, pp. 129–133.
5. Sulatskaya A.I., Kuznetsova I.M., Turoverov K.K. *Ispol'zovanie fluoretsentnogo krasitelya tioflavina t dlya izucheniya struktury amiloidnykh fibril* [Use of fluorescent dye thioflavin t to study the structure of amyloid fibrils]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Fizika i khimiya*, 2011, no. 4, pp. 152–160.
6. Khasanov S.A., Mukhrimova Sh.Z. *Osobennosti mikroflory nebnnykh mindalin s khronicheskim tonzillitom u detei doskol'nogo vozrasta* [Features of microflora of palatine tonsils with chronic tonsillitis in preschool children]. *Molodoi uchenyi*, 2016, no. 25(129), pp. 163–167.
7. Chapman M.R., Robinson L.S., Pinkner J.S., Roth R., Heuser J., Hammar M., Normark S., Hultgren S.J. Role of Escherichia coli curli operons in directing amyloid fiber formation. *Science (New York)*, 2002, vol. 295, pp. 851–855.
8. Claessen D., Rink R., de Jong W., Siebring J., de Vreugd P., Boersa F.G.H., Dijkhuizen L., Wosten H.A.B. A novel class of secreted hydrophobic proteins is involved in aerial hyphae formation in *Streptomyces coelicolor* by forming amyloid-like fibrils. *Genes & development*, 2003, no. 17, pp. 1714–1726.
9. Luheshi L., Dobson C. Bridging the gap: From protein misfolding to protein misfolding diseases. *FEBS Letters*, 2009, no. 583(16), pp. 2581–2586. DOI: 10.1016/j.febslet.2009.06.030.
10. Maskevich A.A., Stsiapura V.I., Kuzmitsky V.A., Kuznetsova I.M., Povarova O.I., Uversky V.N., Turoverov K.K. Spectral properties of thioflavin T in solvents with different dielectric properties and in a fibril-incorporated form. *J. Proteome Res.*, 2007, vol. 6, no. 4, pp. 1392–1401. DOI: 10.1021/pr0605567.
11. Nakazato M., Matsukura S. New Type of Amyloidosis. Islet Amyloid Polypeptide(IAPP/Amylin) in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Internal Medicine*, 1993, vol. 32, no. 12, pp. 928–929.

12. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid.*, 2010, vol. 17, no. 3–4, pp. 101–104. DOI: 10.3109/1350 6129.2010.526812.

13. Soscia S., Kirby J., Washicosky K., Tucker S., Ingelsson M., Hyma, B., Burton M., Goldstein L., Duong S., Tanzi R., Moir R. The Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β -Protein Is an Antimicrobial Peptide. *PLoS ONE.*, 2015, no. 3, pp. e9505. DOI: 10.1371/journal.pone.0009505.

14. Tsykunov V., Rybak N., Vasil'ev A., Rybak R. Microbiological and morphological aspects of chronic tonsillitis. *Infekcionnye bolezni.*, 2016, vol. 14, no. 1, pp. 42–47. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-1-42-47

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ – доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pooh12@yandex.ru).

KOZLOV VADIM – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

САПОЖНИКОВ СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии с курсом микробиологии и вирусологии микробиологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adaptogon@mail.ru).

SAPOZHNIKOV SERGEY – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

ФУФАЕВА АЛЕНА ИГОРЕВНА – аспирантка кафедры биологии и микробиологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (priffetik@bk.ru).

FUFAEVA ALENA – Post-Graduate Student of Biology and Microbiology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

АЛЕКСАНДРОВА ВЕРА ЮРЬЕВНА – студентка III курса, Чувашский государственный университет, Чебоксары (verochka789@mail.ru)

ALEKSANDROVA VERA – 3rd Year Student, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

ПЕТРОВА ЮЛИЯ ВИКТОРОВНА – студентка III курса, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (yulya-cbx@mail.ru).

PETROVA YULIYA – 3rd Year Student, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

МИЖЕЕВ МИХАИЛ БОРИСОВИЧ – врач высшей категории, заведующий оториноларингологическим отделением, Больница скорой медицинской помощи, Россия, Чебоксары (mmbmbi@yandex.ru).

MIZHEEV MIKHAIL – Doctor of the Highest Category, Head of the Otorhinolaryngological Department, Emergency Hospital, Russia, Cheboksary.
