

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

О.В.Бухарин, Е.В.Иванова, Н.Б.Перунова, И.А.Никифоров

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГРУППЫ БИФИДОФЛОРЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В АССОЦИАТИВНОМ СИМБИОЗЕ ЧЕЛОВЕКА

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург

Цель. Определение функциональных групп бифидофлоры толстого кишечника человека на основе анализа особенностей спектра метаболитов, протеома, биопрофиля, иммунорегуляторных свойств и способности проводить дифференцировку «свой-чужой» среди ассоциантов. *Материалы и методы.* Материалом служили 260 штаммов бифидобактерий, выделенных из 122 кишечных микросимбиозов. Экспериментальные исследования проводились с использованием бактериологических, хроматографического и иммунологических методов. Статистическая обработка материала выполнена средствами пакета Statistica 10.0 с использованием k-кластерного анализа и дискриминантного метода. *Результаты.* В результате работы определены 3 кластера, содержащих штаммы различных видов бифидобактерий. Первый кластер был представлен *B. bifidum* и характеризовался наличием антипептидной активности штаммов в отношении FNO- α и INF- γ , IL-10. Во втором кластере преобладали культуры *B. longum*, где значимыми были параметры системообразующего фактора микросимбиоза, способность к микробному распознаванию, антагонистическая активность и продукция уксусной кислоты. В третьем кластере видовой состав бифидобактерий был разнообразен, а информативными тестами явились — продукция штаммами масляной, капроновой кислот и их изоформ. *Заключение.* Ключевая функция бифидофлоры в регуляции гомеостаза кишечного биотопа реализуется за счет образования функциональных кластеров, среди которых первая группа участвует в формировании цитокинового баланса, вторая — ответственна за дискриминацию ассоциативной микробиоты и прямую защиту биотопа от патогенов, а третья необходима для поддержания барьерной метаболической функции энтероцитов в толстом кишечнике человека.

Журн. микробиол., 2018, № 1, С. 3—9

Ключевые слова: бифидобактерии, метаболический профиль, персистенция, цитокины, микробное распознавание «свой-чужой», штаммоспецифичность, ассоциативный симбиоз, гомеостаз

O.V.Bukharin, E.V.Ivanova, N.B.Perunova, I.A.Nikiforov

FUNCTIONAL GROUPS OF BIFIDOFLORA OF INTESTINAL MICROBIOTA IN ASSOCIATIVE SYMBIOSIS OF HUMAN

Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg, Russia

Aim. Aim of the research is the identification of functional groups of human gut bifidoflora based on analysis of the spectrum of metabolites features, proteome, bioprofile, immunoregulatory properties and the ability to differentiate «self/non-self» among the associative microbiota. *Materials and methods.* The materials are 260 strains of bifidobacteria isolated from 122 intestinal microsymbiocenoses. Experimental studies were carried out using bacteriological, chromatographic and immunological methods. Statistical processing of material is carried out by means of the package Statistica 10.0 using of k-cluster analysis and discriminant method. *Results.* As a result of the work, 3 clusters containing strains of various types of bifidobacteria were identified. The first

cluster was represented by *B. bifidum* and was characterized by the antipeptide activity of the strains with respect to FNO- α and INF- γ , IL-10. In the second cluster of the *B. longum* culture predominated, where the parameters of the backbone factor of microsymbiocenosis, the ability to microbial recognition, antagonistic activity and production of acetic acid were significant. In the third cluster the species composition of bifidobacteria was diverse and products of butyric, caproic acids and their isoforms were the informative tests. *Conclusion.* The key function of bifidoflora in the regulation of the homeostasis of the intestinal biotope is realized by the formation of functional clusters, among which the first group participates in the formation of the cytokine balance, the second group is responsible for the discrimination of associative microbiota and direct protection of the biotope from pathogens, and the third is necessary to maintain the barrier metabolic function of enterocytes in the human large intestine.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2018, No. 1, P. 3–9

Key words: bifidobacteria, metabolic profile, persistence, cytokines, microbial «self/non-self» discrimination, strain specificity, associative symbiosis, homeostasis

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о значении бифидобактерий для организма человека был поднят основоположником русской бактериологии И.И. Мечниковым и его школой на рубеже прошлого столетия. Дальнейшие исследования по изучению биологии бифидобактерий позволили установить у микроорганизмов данной группы широкий спектр антимикробных соединений, определяющих их участие в защите биотопа толстого кишечника от патогенов [8, 11]. Показано значение метаболических функций бифидофлоры, восполняющих недостающие звенья метаболизма макропартнера (хозяина) [6, 9]. В последнее время активно разрабатывается иммуотропная активность бифидобактерий, их способности формировать колонизационную резистентность организма, регулируя гомеостаз кишечной микробиоты за счет подавления воспалительных реакций и апоптоза [10, 15].

Вместе с тем, вопрос о понимании физиологической роли, особенностей функционирования бифидофлоры в условиях кишечного микросимбиоза, направленных на поддержание гомеостаза микробиоты и макропартнера, остается открытым. К настоящему времени накоплены убедительные материалы штаммовой специфичности бифидофлоры, определяющей различия функциональной активности культур в условиях межмикробного общения. Так, в ряде работ различные эффекты пробиотических бифидобактерий связывают со штаммоспецифическими особенностями иммуномодулирующего действия [5, 7] и метаболической активностью бактерий [12]. Материал, полученный нами [2], позволил при изучении белкового профилирования бифидофлоры, ее антагонистической активности и способности влиять на ассоциативную микробиоту, выявить, наряду с общностью штаммов, и различия между ними внутри вида. Не исключено, что оценивать физиологический потенциал бифидобактерий необходимо не только по их видовой принадлежности, но и, возможно, по выявлению функциональных признаков микроорганизмов, подсказать природу которых может кластерная группировка бактерий.

В связи с этим, целью работы было определение функциональных групп бифидофлоры толстого кишечника человека на основе анализа особенностей спектра метаболитов, протеома, био профиля, иммунорегуляторных свойств и способности проводить дифференцировку «свой-чужой» среди ассоциантов,

позволяющих выявлять особенности формирования функциональных кластеров доминантов при регуляции гомеостаза толстого кишечника человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили 260 штаммов бифидобактерий, выделенных из 122 кишечных микросимбиозов при обследовании лиц в возрасте от 1 года до 45 лет на дисбиоз толстого кишечника. Основным методологическим принципом работы явился комплексный симбиотический подход для изучения роли бифидофлоры в ассоциативном симбиозе человека [1]. Авторами проведены эксперименты *in vitro* с использованием бактериологического, масс-спектрометрического, хроматографического, иммунологического методов, что позволило представить комплексную характеристику исследуемых штаммов бифидобактерий. В работе были оценены параметры системообразующего фактора (СОФ) микросимбиоза (ростовые свойства — Ig ПМО, антилизотическая активность — АЛА и биопленкообразование — БПО доминанта); персистентные свойства (антииммуноглобулиновая — АИГА и антилактоферриновая — АЛФА активность); метаболический профиль (спектр и уровень уксусной — УК, пропионовой — ПК, масляной — МК, изомасляной — иМК, валериановой — ВК, капроновой — КК и изокапроновой — иКК) кислот и масс-спектр белков бифидобактерий.

Материалы по взаимодействию бифидобактерий с ассоциативным звеном микросимбиоза включили исследования: антагонистической активности (АА) бифидофлоры, ее способности к микробному распознаванию «своей-чужой», где в качестве параметров были использованы значения дискриминантных функций Д1 (распознавание «своего» микросимбионта) и Д2 (распознавание «чужого» микросимбионта) [3]. Раздел работы по изучению особенностей взаимодействия бифидобактерий с системой врожденного и адаптивного иммунитета макропартнера включал результаты изучения способности метаболитов доминантов изменять продукцию (ПЦ) про- (IFN- γ , TNF- α , IL-17, IL-8, IL-6) и противовоспалительных (IL-10, IL-1Ra) цитокинов. Данные исследования были проведены с помощью иммуноферментного анализа на модели перитонеальных макрофагов мышей-гибридов (СВАхС57В16) F1 и мононуклеаров периферической крови здоровых людей (доноров). Антипептидная активность (АПА) бифидобактерий оценивалась при соинкубировании супернатантов микроорганизмов с рекомбинантными цитокинами (FNO- α , INF- γ , IL-6, IL-10, IL-17, IL-1Ra).

Выявление трех кластеров было осуществлено при помощи k-метода кластерного анализа с последующим использованием дискриминантного анализа для определения значимых параметров биологических свойств исследуемых штаммов бифидобактерий. Статистическая обработка материала выполнена средствами пакета Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе при поиске оптимального уровня кластеризации анализировали число и состав кластеров при разных значениях метрики расстояний, отложенных вдоль вертикальной оси полученной дендрограммы. Оптимальной считалась такая межкластерная дистанция, при которой частотное распределение штаммов в соответствующих кластерах было бы максимально ассиметричным. В результате этой работы определились 3 кластера, содержащих штаммы различных видов бифидобактерий.

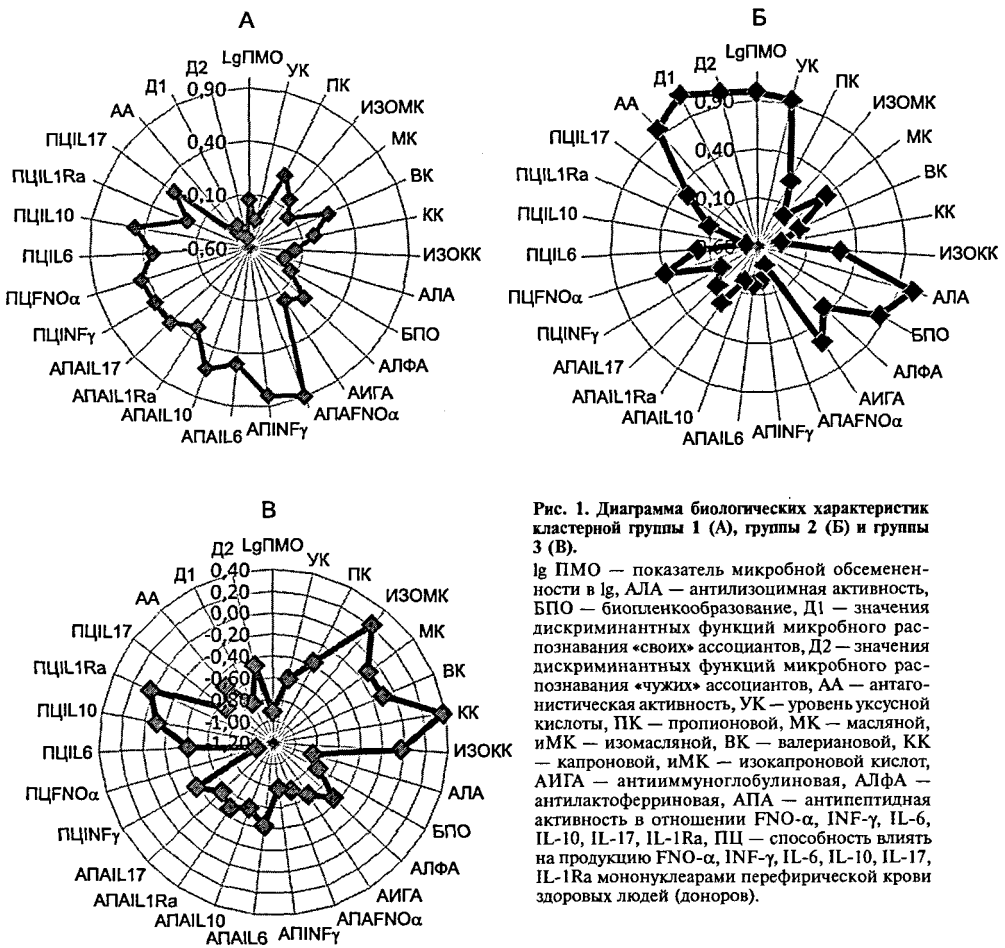


Рис. 1. Диаграмма биологических характеристик кластерной группы 1 (А), группы 2 (Б) и группы 3 (В).

Ig ПМО — показатель микробной обсемененности в Ig, АЛА — антилизосимная активность, БПО — биопленкообразование, Д1 — значения дискриминантных функций микробного распознавания «своих» ассоциантов, Д2 — значения дискриминантных функций микробного распознавания «чужих» ассоциантов, АА — антагонистическая активность, УК — уровень уксусной кислоты, ПК — пропионовой, МК — масляной, ИМК — изомасляной, ВК — валериановой, КК — капроновой, ИМК — изокапроновой кислот, АИГА — антииммуноглобулиновая, АЛФА — антилактоферриновая, АПА — антипептидная активность в отношении FNO-α, INF-γ, IL-6, IL-10, IL-17, IL-1Ra, ПЦ — способность влиять на продукцию FNO-α, INF-γ, IL-6, IL-10, IL-17, IL-1Ra мононуклеарами периферической крови здоровых людей (доноров).

Однако природа такой группировки и причины наблюдаемой кластеризации и формирование групп штаммов для каждой из них не были очевидными. Уточнение этих вопросов легло в основу второго этапа анализа, состоящего в изучении физиологической специализации рассматриваемых кластерных групп с помощью k-метода кластерного анализа, который вычислял средние значения признаков по каждой из трех групп. Соответствующие спайдер-диаграммы признаков для каждой группы приведены на рис. 1, где значения каждого признака вычислялись как средние для каждого из k-кластеров и сравнивались для интерпретации процессов, определяющих физиологическую специализацию каждого кластера.

В результате анализа физиологической специализации рассматриваемых кластерных групп были установлены виды-лидеры и информативные критерии, значимые при их формировании. Так, первый кластер был представлен на $52 \pm 1,2\%$ от выборки штаммами, принадлежащими к виду *B. bifidum*. Наиболее значимыми тестами для первой группы (рис. 1А) явились свойства, характеризующие способность метаболитов бифидобактерий проявлять антипептидную активность в отношении маркерных провоспалительных цитокинов Th1 (IFN-γ) и Th2 (TNF-α), а также регуляторного цитокина Tg1(IL-10), включая и стимуляцию его продукции через иммунциты (ПЦ IL-10).

Выявление признаков, характеризующих способность бифидобактерий регулировать баланс про- и противовоспалительного цитокинов, как информативных показателей штаммов из 1 кластера, позволила определить роль *B. bifidum* в формировании иммунного гомеостаза через цитокиновый профиль хозяина. Известно, что бифидобактерии посредством изменения концентрации цитокинов в микроокружении клеток способны поддерживать цитокиновый гомеостаз и формировать необходимые условия, в которых реализуется созревание и поляризация дендритных клеток с дальнейшей направленной активацией эффекторов адаптивного иммунитета [4].

Во втором кластере было установлено преобладание вида бифидобактерий *B. longum* (в $64 \pm 1,5\%$ случаев). Существенная роль среди всех анализируемых свойств бифидобактерий принадлежала семи параметрам (рис. 1Б), характеризующим участие доминантов в формировании вектора ассоциативного симбиоза человека — микросимбиоза. Значимыми были такие базовые характеристики микросимбионтов как репродуктивная функция (размножение, Ig ПМО) и адаптационный потенциал (антилизоцимный тест и образование биопленок) бактерий. Кроме того, важными явились способность бифидобактерий осуществлять микробное распознавание «свой-чужой» (D1/D2) и проявлять антимикробный эффект в отношении патогенов (антагонистическая активность и способность доминантов синтезировать уксусную кислоту). Известно, что в антимикробном эффекте бифидофлоры, помимо бактериоцинов, имеют значение карбоновые кислоты. Так, ацетат проявляет токсическое действие в отношении ряда патогенов (сальмонеллы, энтерогеморрагическая кишечная палочка, листерии, клостридии) за счет диффузии короткоцепочечных жирных кислот внутрь клеток, подавления их роста и процессов деления бактериальной клетки [13, 14].

Физиологическая специализация штаммов *B. longum* второго кластера, направленная на защиту биотопа и дискриминацию патогенов, оказалась значима в формировании кишечного гомеостаза человека. Первичная дискриминация «чужеродного материала» бифидобактериями — инициальный этап последующего «сигналинга» в регуляции иммунного гомеостаза хозяина, где первичный отбор микросимбионтов осуществляют преимущественно представители *B. longum* [3].

В третьем кластере видовой состав бифидофлоры был более разнообразный (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. catenulatum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. breve*, *B. infantis*), а частотное распределение видов варьировало от 4 % до 28%. При оценке информативных параметров, определяющих вклад штаммов бифидобактерий в формирование третьего кластера (рис. 1В), обращает на себя внимание участие свойств, характеризующих способность доминантных бактерий к синтезу масляной, изомаляной, валериановой, капроновой и изокапроновой кислот. По литературным данным выявленные короткоцепочечные жирные кислоты имеют значение в энергетическом обмене и поддержании барьерной функции энтероцитов за счет увеличения синтеза соединительных белков (клаудин и окклюдин) [13].

ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотрение бифидобактерий с позиции ассоциативного симбиоза человека позволило приблизить нас к пониманию физиологической роли бифидофлоры, направленной на поддержание гомеостаза человека. Проведенный анализ комплекса биологических свойств, отражающих био-

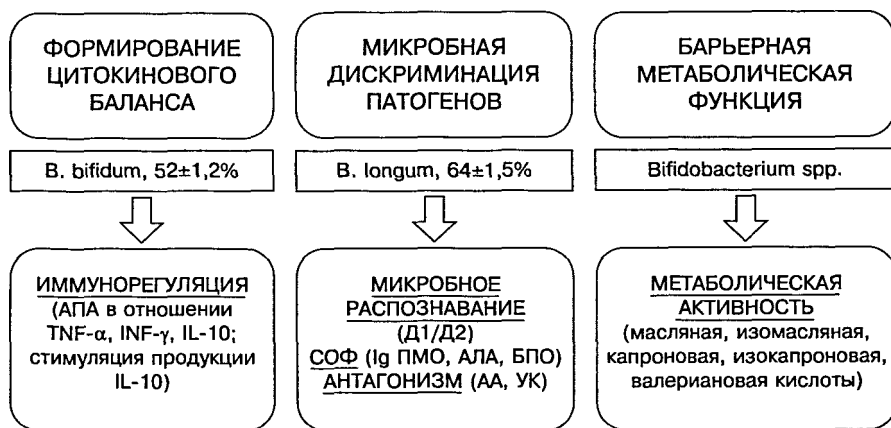


Рис. 2. Физиологическая роль бифидофлоры в защите кишечного биотопа.

коммуникативную активность бифидофлоры при формировании симбиотических отношений с организмом человека, позволил выявить функциональные кластеры бифидобактерий, характеризующие их способность участвовать в регуляции векторов «доминант-ассоциант», «доминант-макропартнер» при формировании гомеостаза биотопа толстого кишечника человека.

Полученные материалы позволили определить, что ключевая функция бифидофлоры в регуляции гомеостаза кишечного биотопа реализуется за счет образования функциональных кластеров, среди которых первая группа участвует в формировании цитокинового баланса, вторая — ответственна за микробное «распознавание» ассоциативных микросимбионтов и прямую защиту биотопа от патогенов, а третья необходима для поддержания барьерной метаболической функции энтероцитов в толстом кишечнике человека (рис. 2).

Выделение физиологических групп бифидофлоры может пояснить особенности структурной организации и функционирования консорциумов, представленных в кишечном микросимбиозе различными видами бифидобактерий, где лидирующие позиции занимают два вида: *B. longum* и *B. bifidum*. Как показали исследования для представителей *B. bifidum*, преобладающих в первом кластере, характерна физиологическая специализация, направленная на поддержании гомеостаза кишечной микробиоты через цитокиновый профиль хозяина. Тем самым формируется цитокиновое микроокружение дендритной клетки, которая, в свою очередь, направляет дифференцировку и созревание наивных CD4+ Т-лимфоцитов по пути образования регуляторных Т-клеток, контролирующими формирование иммунного гомеостаза биотопа толстого кишечника человека [2, 4].

Поддерживаемый цитокиновый баланс обеспечивает условия оптимального функционирования кишечного биотопа в условиях высокой антигенной нагрузки. И здесь приобретают значение представители *B. longum*, лидирующие во втором кластере, реализующие защитную функцию и способность бифидобактерий распознавать «свои» и «чужие» штаммы ассоциантов, регулируя формирование и функционирование микросимбиоза толстого кишечника человека. Учитывая, что первичная дискриминация «чужеродного материала» бифидобактериями — инициальный этап последующего «сигналинга» в регуляции иммунного гомеостаза хозяина.

Формирование гистологического барьера, реализуемое штаммами бифидобактерий третьего кластера, является важной физиологической функцией

нормофлоры, сохраняющей гомеостаз биотопа толстого кишечника, в условиях которого осуществляется дискриминация патогенов и поддержание баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Таким образом, способность бифидофлоры объединяться в функциональные кластеры может способствовать выяснению механизмов интеграции доминантной микрофлоры (бифидобактерий) с организмом человека при ассоциативном симбиозе.

Наряду с этим, использование инфектологического подхода в изучении функциональных групп доминантов позволяет расширить круг возможностей клинического использования бифидобактерий: диагностика микрoэкологических нарушений биотопа (дисбиоз), разработка критериев для отбора биосовместимых композиций пробиотиков, а также конструирование новых биопрепаратов (про- и синбиотиков) для коррекции дисбиотических нарушений кишечной микробиоты с учетом физиологической «специализации» бифидобактерий.

Работа выполнена при грантовой поддержке фундаментальных исследований по Программе УрО РАН «Фундаментальные науки — медицине», проект № 18-7-8-34 «Биосовместимость микроорганизмов в формировании микросимбиоза и создании новых композиций пробиотических препаратов».

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Перунова Н.Б., Усвяцов Б.Я., Черкасов С.В. Симбиоз и его роль в инфекции. Екатеринбург, УрО РАН, 2011.
2. Бухарин О.В., Перунова Н.Б., Иванова Е.В. Бифидофлора при ассоциативном симбиозе человека. Екатеринбург, УрО РАН, 2014.
3. Бухарин О.В., Перунова Н.Б. Микросимбиоз. Екатеринбург, УрО РАН, 2014.
4. Бухарин О.В., Иванова Е.В., Перунова Н.Б., Чайникова И.Н. Роль бифидобактерий в формировании иммунного гомеостаза человека. Журн. микробиол. 2015, 6: 98-104.
5. Aires J., Anglade P., Baraige F. et al. Proteomic comparison of the cytosolic proteins of three *Bifidobacterium longum* human isolates and *B. longum* NCC2705. BMC Microbiology. 2010, 10: 29.
6. Besten G., van Eunen K., Groen A. et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. J. Lipid Res. 2013, 54 (9): 2325-2340.
7. Campana R., van Hemert S., Baffone W. Strain-specific probiotic properties of lactic acid bacteria and their interference with human intestinal pathogens invasion. Gut Pathog. 2017, 9: 12.
8. Cheikhoussef A., Pogori N., Chen H. Antimicrobial activity and partial characterization of bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by *Bifidobacterium infantis* BCRC 14602. Food Control. 2009, 20: 553-559.
9. Ferrario C., Duranti S., Milani C. et al. Exploring amino acid auxotrophy in *Bifidobacterium bifidum* PRL2010. Front. Microbiol. 2015, 6: 1331.
10. Kamada N., Núñez G. Role of the gut microbiota in the development and function of lymphoid cells. J. Immunol. 2013, 190 (4): 1389-1395.
11. Martinez F.A., Balciunas E.M., Converti A. et al. Bacteriocin production by *Bifidobacterium* spp. A review. Biotechnol. Adv. 2013, 31 (4): 482-488.
12. Milani C., Lugli G.A., Duranti S. et al. Genomic encyclopedia of type strains of the genus *bifidobacterium*. Appl. Environ. Microbiol. 2014, 80: 6290-6302.
13. Sampson T.R., Mazmanian S.K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. Cell Host Microbe. 2015, 17 (5): 565-576.
14. Sun Y., O'Riordan M.X.D. Regulation of bacterial pathogenesis by intestinal short-chain fatty acids. Adv. Appl. Microbiol. 2013, 85: 93-118.
15. Turroni F., Taverniti V., Ruas-Madiedo P. et al. *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 modulates the host innate immune response. Appl. Environ. Microbiol. 2014, 80 (2): 730-740.

Поступила 27.11.17

Контактная информация: Бухарин Олег Валерьевич, д.м.н., проф.,
460000, Оренбург, ул. Пионерская, 11, р.т. (3532)77-54-17

СОСТОЯНИЕ И ТЕНДЕНЦИИ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО СТРЕПТОКОККОВОЙ (ГРУППЫ А) ИНФЕКЦИИ В РОССИИ В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ

Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Цель. Изучить основные эпидемиологические проявления стрептококковой (группы А) инфекции в России и оценить масштаб проблемы. *Материалы и методы.* Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных официальной статистической отчетности (ф.2, ф.12) о заболеваемости и распространенности наиболее значимых форм СГА-инфекции за 2009 — 2016 гг. *Результаты.* Отмечено незначительное снижение показателей общей (суммарной) заболеваемости СГА-инфекцией в РФ. В среднем каждый год заболевали 1,8 млн человек, среди которых 600 тыс. — дети 0 — 14 лет. Анализ заболеваемости острой ревматической лихорадкой (ОРЛ) за 2009 — 2016 гг. показал отсутствие достоверной тенденции к снижению заболеваемости (2,0 на 100 тыс). Группа риска — подростки, основной удельный вес составляют взрослые (64%). Заболеваемость хроническими ревматическими болезнями сердца (ХРБС) в последние годы имеет достоверную тенденцию к росту показателей ($t=3,8$; $p<0,05$). Этой формой СГА-инфекции в среднем заболевают в 5 раз чаще, чем ОРЛ. Распространенность как ОРЛ, так и ХРБС продолжает достоверно снижаться. Ежегодно от ОРЛ и ХРБС умирают 2,5 тыс. человек. Заболеваемость скарлатиной в последние годы среди детского населения России достоверно уменьшилась с 240,7 до 129,7 на 100 тыс. населения ($t=91,4$; $p<0,05$). Распространенность хронических болезней миндалин и аденоидов (ХБМА) достоверно растет, что обусловлено в основном ростом этих показателей в группе взрослого населения. По сравнению с предшествующим периодом (1996 — 2007 гг.) улучшилась ситуация с заболеваемостью болезнями кожи и подкожной клетчатки (БКПК) и распространенностью болезней почек (БП). *Заключение.* Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности стрептококковой инфекции в стране.

Журн. микробиол., 2018, № 1, С. 10—16

Ключевые слова: стрептококки группы А, заболеваемость СГА-инфекцией, острая ревматическая лихорадка, ревматическая болезнь сердца

N.I.Briko, E.V.Glushkova

STATUS AND TRENDS OF THE EPIDEMIC SITUATION OF GROUP A STREPTOCOCCAL (GAS) INFECTIONS IN RUSSIA IN RECENT YEARS

Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Aim. To study the main epidemiological manifestations of GAS infection in Russia and to assess the scale of the problem. *Materials and methods.* A retrospective epidemiological analysis of official statistical reporting data (f. 2, f. 12) about the incidence and prevalence of the most significant forms of group A streptococcal infection in 2009 — 2016 was performed. *Results.* There was a slight decrease in the total incidence of GAS infection in the Russian Federation. On the average, 1.8 million people fell ill every year, of which 600,000 were children aged 0 — 14. There was no reliable trend in incidence of acute rheumatic fever (ARF) in 2009 — 2016 (2.0 per 100 000 population). The risk group is adolescents. The main proportion is adults (64%). In recent years the incidence of rheumatic heart disease (RHD) increases significantly ($t=3.8$, $p<0.05$). On average this form of GAS infection occurs 5 times more often than the ARF. The prevalence of both ARF and RHD are decrease reliably. Annually 2500 people die from the ARF and RHD. In recent years the incidence of scarlet fever among the children of Russia significantly decreased from 240.7 to 129.7 per 100 000 population ($t=91.4$, $p<0.05$). The prevalence of chronic diseases of the tonsils and adenoids are significantly increasing. This growth is caused by an increase in the incidence