**Воропаева, Елена Александровна. Роль микробиоценозов открытых полостей в формировании реактивности организма; диагностические критерии дисбиозов для оценки состояния здоровья человека : диссертация ... доктора биологических наук : 03.02.03 / Воропаева Елена Александровна; [Место защиты: ФГУН "Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии"].- Москва, 2013.- 352 с.: ил.**

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ
им. Г.Н. ГАБРИЧЕВСКОГО» РОСПОТРЕБНАДЗОРА

**0520І351620**



****

**Воропаева Елена Александровна**

РОЛЬ МИКРОБИОЦЕНОЗОВ ОТКРЫТЫХ ПОЛОСТЕЙ
В ФОРМИРОВАНИИ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА;
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИСБИОЗОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ
СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

03.02.03 - микробиология

14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

Диссертация

на соискание ученой степени доктора биологических наук

Научные консультанты: Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор С.С. Афанасьев Заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук, профессор В.А. Алёшкин

Москва

Оглавление

[Список сокращений 6](#bookmark2)

[Введение 9](#bookmark3)

Глава 1. Обзор литературы 28

1. [Микробиоценозы открытых полостей 28](#bookmark14)
	1. [Л.Общие положения 28](#bookmark15)
2. [^.Колонизационная резистентность 31](#bookmark16)
3. [Биоплёнка 37](#bookmark17)
4. Показатели состояния микробиоценозов - показатели

[реактивности макроорганизма 41](#bookmark19)

1. [Микробиоценоз кожи 46](#bookmark20)
2. [.б.Микробиоценоз ротоглотки 48](#bookmark21)
3. [Микробиоценоз кишечника 51](#bookmark22)
4. [Микробиоценоз влагалища и цервикального канала 65](#bookmark23)
5. [Микробиоценоз уретры 81](#bookmark24)

[1.2.3аболевания верхних дыхательных путей у детей 83](#bookmark25)

1. [Патогенетические особенности микрофлоры при пародонтитах 86](#bookmark26)
2. [Хламидиозы 87](#bookmark27)
3. [.Урогенитальный хламидиоз 87](#bookmark28)
4. [Патогенетическая роль *Chi. pneumoniae* 105](#bookmark29)

1.5.Этиологическая роль уреаплазм в возникновении и развитии воспалительных процессов гениталий 108

1. Роль микробиоценозов влагалища, кишечника и ротоглотки при

невынашивании беременности 117

1. [Патогенетическая роль микроорганизмов при перитонитах 119](#bookmark32)
2. [Роль врождённого иммунитета в инфекционной патологии 121](#bookmark33)
3. [.Характеристика рецепторов врождённого иммунитета 121](#bookmark34)
4. [Видовая специфичность TLR 126](#bookmark35)

1.8.3.Экспрессия TLR на клетках и в тканях человека 128

1. [Активация TLR 132](#bookmark36)

з

1. Молекулярные механизмы взаимодействия TLR с клетками

[макроорганизма 134](#bookmark38)

1. Роль TLR в патогенезе инфекционных заболеваний и инициации

местной антиинфекционной резистентности 139

[**Глава 2. Материалы и методы исследования** 145](#bookmark40)

1. **Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов...145**
2. Клинико-лабораторная характеристика детей с инфекционной патологией

респираторного тракта **145**

1. [Клинико-лабораторная характеристика больных пародонтозом **145**](#bookmark41)
2. Клинико-лабораторная характеристика женщин с диагностированной

уреаплазменной инфекцией урогенитального тракта **146**

1. Клинико-лабораторная характеристика женщин с диагностированным или перенесенным урогенитальным хламидиозом (УГХ) урогенитального

тракта 147

1. Клинико-лабораторная характеристика клинически здоровых женщин

контрольной группы 149

1. [.б.Клинико-лабораторная характеристика беременных 150](#bookmark42)
2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с распространённым

гнойным перитонитом 150

1. Клинико-лабораторная характеристика низших приматов с установленной

спонтанной хламидийной инфекцией 151

1. [**Клинико-лабораторные методы исследования** 151](#bookmark48)
2. [Микроскопическое исследование мазков со слизистых УГТ 153](#bookmark49)

[2.2.2,Оценка функционального потенциала мукозальной защиты 153](#bookmark50)

1. [Микробиологические исследования 153](#bookmark51)
2. [Молекулярно-генетические методы исследования 160](#bookmark52)
3. [Цитологический метод диагностики хламидийной инфекции 164](#bookmark54)
4. [Серологический метод диагностики хламидийной инфекции 165](#bookmark55)
5. [Культуральный метод (диагностика хламидиоза) 165](#bookmark56)
6. [Иммунологические методы исследования 165](#bookmark57)
7. Количественное определение содержания альбумина и общего белка в

слюне 167

[2.2.10.Определение активности лизоцима в слюне 167](#bookmark60)

1. [Гормональные исследования 167](#bookmark61)
2. [Статистическая обработка полученных данных 167](#bookmark62)

Глава 3. Колонизационная резистентность слизистых открытых полостей как объективный показатель реактивности организма и интегральный показатель состояния их микробиоценозов 168

1. Состояние микробиоценоза ротоглотки при респираторной

патологии как индикатор инфекционной резистентности детей 168

1. [Микробиоценоз ротоглотки при бронхитах у детей 173](#bookmark64)
2. Патогенетические особенности микробного пейзажа при

[пародонтите 183](#bookmark66)

1. [Микробиоценоз влагалища при уреаплазмозе 184](#bookmark67)
2. [.Диагностическая значимость изменения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным и фунгицидным препаратам 199](#bookmark68)
3. Микробиоценоз влагалища и цервикального канала при

урогенитальной хламидийной инфекции 201

1. Колонизационная резистентность слизистых цервикального канала

[как интегрирующая составляющая местного иммунитета 213](#bookmark71)

1. Микробиотопы влагалища и цервикального канала и их

[патогенетическая роль при уреаплазмозе и хламидиозе 220](#bookmark73)

1. Состояние микробиоценозов влагалища, ротоглотки и кишечника

при невынашивании беременности 228

1. [Микробиоценоз влагалища 228](#bookmark75)
2. [Микробиоценоз ротоглотки 239](#bookmark76)

[3.7.3 .Микробиоценоз кишечника 247](#bookmark77)

3.7.4.Особенности микроэкологии влагалища, полости рта и кишечника у беременных с инфекционным, гормональным и смешанным генезом невынашивания в ранние сроки гестации 255

1. Индивидуальный анализ состояния, взаимосвязи и взаимозависимости микробиоценозов влагалища, полости рта и кишечника у беременных 261
2. Микробиологическая характеристика распространенного гнойного

перитонита 262

1. [Микробиологическая оценка эффективности бактериофаготерапии 269](#bookmark81)

3.8.2.Островки патогенности как дополнительный критерий оценки вирулентности штаммов микроорганизмов 274

Глава 4.Связь генотипических и фенотипических свойств возбудителя с клиническими проявлениями при хламидиозе обезьян 279

1. Взаимодействие факторов патогенности хламидий плазмиды и

[гена IncA 282](#bookmark86)

1. [Выявление чувствительности к антибиотикам 285](#bookmark87)
2. Роль генотипирования штаммов *Ch. trachomatis* в

[прогнозировании их патогенности 286](#bookmark89)

[Заключение 288](#bookmark90)

Алгоритм функционирования колонизационной резистентности слизистых открытых полостей 325

[Выводы 326](#bookmark91)

[Практические рекомендации 328](#bookmark92)

[Список литературы 329](#bookmark93)

**Список сокращений**

Ат - антитела

БП - биологическая плёнка

БЭ - буккальный эпителий

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

Вл - влагалище

ВПГ - вирус простого герпеса

ВПЧ - вирус папилломы человека

ВУИ - внутриутробная инфекция

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗСГ - задняя стенка глотки

ИЕКНЭ - естественная колонизация

назофарингеального эпителия

ИМ - инфекционный мононуклеоз

ИППП - инфекции, передаваемые половым путем

ИФА - иммуноферментный анализ

КИП - комплексный иммуноглобулиновый препарат

КК - культура клеток

КМ - культуральный метод

КОЕ - колониеобразующая единица

КР - колонизационная резистентность

КС - антитела - комплементсвязывающие антитела

ЛЦР - лигазная цепная реакция

Нг - носоглотка

ИГУ - негонококковый уретрит

НИФ - реакция непрямой иммунофлуоресценции

НЭ - назофарингеальный эпителий

ОП - островки патогенности

ОРВИ - острые респираторные вирусные инфекции

PAMP - консервативные молекулярные структуры

ПДРФ - полиморфизм длины рестрикционных фрагментов

ПИФ - прямая иммунофлуоресценция

ПР - промежуточное (переходное) тельце

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РИД - радиальная иммунодиффузия по Манчини

РИФ - реакция прямой иммунофлуоресценции

РНГА - реакция непрямой гемагглютинации

РНК - рибонуклеиновая кислота

рРНК - рибосомальная РНК

PC - респираторно-синцитиальный вирус

ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза

РТ - ретикулярные тельца

РСК - реакция связывания комплемента

УГИ - урогенитальная инфекция

УГТ - урогенитальный тракт

УГХ - урогенитальный хламидиоз

УЗИ - ультразвуковое исследование

УПМ - условно-патогенная микрофлора

Ур - уретра

ХИВЗ - хронические инфекционно- воспалительные заболевания

ЦС - цервикальный секрет

Цк - цервикальный канал

ЦМВ - цитомегаловирус

ЦОЕ - цветообразующая единица

ЧБД - часто болеющие дети

ЭТ - элементарные тельца

CD - клеточные рецепторы

DC - дендритные клетки

GM-CSF - гранулоцит макрофаг колониестимулирующий фактор

IFN - a - интерферон альфа IFN - у - интерферон гамма Ig - иммуноглобулин IgA - иммуноглобулин А IgG - иммуноглобулин G IgM - иммуноглобулин М IL - интерлейкин LPS - липополисахарид

МОМР - (major outer membrane protein) - основной белок наружной мембраны

NK - клетки - естественные киллеры

ORF - (open reading frame) - открытая рамка считывания

PRR - паттерн распознающие рецепторы

sc - свободный секреторный компонент

slgA - секреторный иммуноглобулин А

TLR (Toll-like receptor) - Toll-подобные рецепторы

TNF-a - фактор некроза опухолей альфа

**Введение**

**Актуальность проблемы**

Человек и окружающая среда - это единая экологическая система, находя­щаяся в состоянии биологического равновесия между макро- и микроорганиз­мами. Микрофлора человека является основой его микроэкологии и оказывает непосредственное влияние на жизнедеятельность и состояние макроорганизма. Микробиоценоз - своеобразная динамическая микроэкологическая система, способствующая созданию более или менее однородных условий для нормаль­ной жизнедеятельности аутофлоры и выполняющая или регулирующая много­численные функции макроорганизма. Показатели состояния микробиоценозов отражают состояние реактивности макроорганизма - способность организма от­вечать на воздействия внешней среды изменением своей жизнедеятельности, что обеспечивает его адаптацию к различным условиям обитания. Кожа, респи­раторный, урогенитальный (УГТ) и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), конъ­юнктива глаза, слизистая ротовой полости, постоянно подвергающиеся воздей­ствию разнообразных чужеродных веществ и микроорганизмов, выполняют собственную барьерную функцию. Слизистые открытых полостей макроорга­низма представляют собой единую систему. Барьерная функция этих областей определяется состоянием колонизационной резистености (КР) - способность микрофлоры и макроорганизма в кооперации защищать экосистему слизистых от патогенных микроорганизмов. КР можно рассматривать как интегрирующую составляющую местного иммунитета. Представители микрофлоры присут­ствуют в биотопах организма в виде фиксированных к определенным рецепто­рам микроколоний, заключенных в биопленку, которая, как перчатка, покрыва­ет кожу и слизистые открытых полостей и состоит, помимо микроорганизмов, из экзополисахаридов различного состава, а также муцина [36, 43, 98, 111,224].

Здоровье детей является главной характеристикой здоровья населения. В настоящее время сохраняется высокая распространенность болезней органов дыхания среди детей дошкольного и школьного возраста. Начало большинства бронхолегочных заболеваний связано с развитием патологических процессов в

слизистой оболочке верхних дыхательных путей и ротоглотке, которая в норме задерживает и элиминирует около 70% поступающего извне инертного и агрессивного антигенного материала. Инициация любого инфекционно­воспалительного процесса начинается с прикрепления бактерий к поверхности восприимчивой ткани организма хозяина. Зависит от соотношения уровней индигенных микроорганизмов и условно-патогенной микрофлоры (УПМ), формирующих данный биотоп [89, 211, 214, 302].

При формировании патологического десневого кармана (пародонтального кармана) при пародонтите резко возрастает концентрация микроорганизмов в десневой жидкости. Десневая жидкость представляет собой транссудат, кото­рый секретируется в области десневого желобка и практически сразу смешива­ется с микрофлорой слизистой десны и ротовой жидкости. Концентрация бак­терий у здорового человека в десневой жидкости составляет не более 100 тыс. клеток в мл, а при развитии гингивита или парадонтита составляет десятки и сотни миллионов. Количественные и качественные нарушения в составе сим­бионтов, нарушения их взаимодействия с макроорганизмом имеют решающее значение в возникновении и развитии пародонтита. Вирулентность бактерий в значительной степени определяется их ферментативными свойствами, в част­ности, протеазной активностью - фактор патогенности. Особое место занимают бактериальные IgAI-протеазы, расщепляющие секреторный и сывороточный IgAl (доминирующий подкласс IgA человека). Количественное содержание IgAI-протеазы в десневой жидкости может являться критерием развития воспа­лительного процесса в пародонтальной области.

Масштабность распространения сексуально-трансмиссивных инфекций продолжает оставаться актуальной во всем мире. Инфекционно­

воспалительные заболевания репродуктивной сферы, несмотря на достижения современной медицины, лидируют в структуре гинекологической

заболеваемости и остаются традиционно значимыми на протяжении последних лет. Урогенитальный хламидиоз (УГХ) и уреаплазмоз занимают ведущее место в структуре инфекций передаваемых половым путем. Возбудители хламидиоза

и уреаплазмоза - облигатные внутриклеточные паразиты - не относятся к патогенам, представляющим особую опасность, но на фоне растущей урбанизации, ухудшения социально-демографической и экологической ситуации инфицирование ими способно приводить к формированию различных осложнений, оказывающих неблагоприятное влияние как на общее состояние здоровья, так и на репродуктивную функцию населения [18, 54, 69, 89, 317].

Клинические варианты течения хламидийной и уреаплазменной инфекций в наибольшей степени определяются выраженностью изменений, вызываемых возбудителем в месте своей локализации. Слизистые содержат элементы биотопа (эпителиальные клетки, лейкоциты), являющиеся элементами конституциональной рецепторной системы организма, и в комплексе с другими гуморальными и клеточными факторами мукозального иммунитета определяют эффективность КР слизистых макроорганизма [9, 98, 234, 276, 394].

Среди группы возбудителей хламидийных инфекций человека, известных под общим названием «хламидиозы», особое значение для медицины представляют хламидии двух родов *Chlamydia* и *Chlamydophila,* носящие антропонозный характер: вид *Chlamydia trachomatis,* вызывающий различные уро-генитальные заболевания (уретрит, цервицит, эндометрит, простатит, орхит и др.), патологию беременности и родов, некоторые формы артрита, трахому, лимфогранулему венерум, патологию органов дыхания, офтальмию новорожденных, и вид *Chlamydophila pneumoniae* (биовар TWAR), являющийся респираторным возбудителем, а также играющий роль в патологии сердечнососудистой системы и головного мозга [54, 89, 227, 284, 318, 338].

*Ureaplasma urealyticum -* один из ведущих этиологических агентов воспалительных заболеваний женской половой сферы, приводящих к выраженным нарушениям репродуктивной функции, цервицитам, эндометритам, сальпингоофоритам, хореоамнеонитам, неонатальным инфекциям и др. Уреаплазмы распространены среди клинически здоровых

женщин. Пусковым моментом уреаплазменной инфекции является колонизация возбудителем эпителиоцитов хозяина [69, 89, 231].

Патогенетический потенциал патогенных бактерий и вирусов, хламидий и уреаплазм определяется их концентрацией в организме, наличием или отсут­ствием у них определённых генов патогенности, состоянием микробиоценоза биотопа (лимитирующим фактором выступает присутствие УПМ и комменса­лов, способных усилить патогенетический потенциал инфекционных агентов), изменением физиологического и иммунного статуса, соматическими заболеваниями и другими факторами. Большой интерес вызывает детальное изучение жизненного цикла штаммов хламидий и уреаплазм, их фенотипических признаков, особенностей структуры генома штаммов хламидий и уреаплазм, а также взаимодействие штаммов возбудителей между собой, штаммов хламидий со штаммами уреаплазм, штаммов хламидий и уреаплазм с УПМ и нормофлорой слизистых. При этом представляет интерес изучение видового состава, антибиотико- и фагорезистентности УПМ урогенитальных путей женщин и мужчин [6, 183, 253, 260, 278, 330, 346].

В физиологическом течении беременности определяющую роль отводят нормальному микробиоценозу различных биотопов организма, обеспечиваю­щих формирование колонизационной резистентности слизистых. Изменения микробиоценоза, характерного для нормально протекающей гестации, рассмат­риваются в качестве одной из причин осложнений беременности. Нарушения нормального микробиоценоза различных биотопов могут происходить под вли­янием различных экзогенных и эндогенных факторов (стресс, применение ле­карственных препаратов, гормональные нарушения, хронические экстрагени- тальные заболевания, иммуносупрессия и др.), что обусловливает развитие дисбиозов, характеризующихся нарушением соотношения микроорганизмов, повышением содержания УПМ в определенном биотопе и изменением микро- экологического гомеостаза в целом. Тем не менее в литературе нет единого мнения о частоте и характере различных форм дисбиотических изменений от­крытых полостей организма при невынашивании беременности. Принципиаль-

но новым в изучении микробиоценозов является одновременная оценка микро­экологии как просветной, так и пристеночной областей ротоглотки, кишечника и влагалища (Вл) с учетом Ig слизистых [37 83, 111, 204, 219, 222].

Перитонит, его классификация, оценка тяжести, лечение - одни из самых насущных вопросов современной хирургии [60]. В подавляющем большинстве случаев перитонит является полимикробным заболеванием [60, 143]. При пер­вичном перитоните если источником перитонита является толстая кишка, то, более чем в 90% случаев определяется аэробно-анаэробная ассоциация микро­организмов; если источником инфицирования является желудок или тонкая кишка, то такая ассоциация встречается значительно реже. Степень обсеменен- ности брюшной полости четко коррелирует с длительностью перитонита [48, 60]. Исходный спектр микрофлоры перитонеального экссудата при вторичном перитоните, характеризуется стабильным единообразием и преобладанием вы­соковирулентных грамотрицательных микроорганизмов [3]. Нерациональное применение антибактериальных препаратов приводит к существенному изме­нению видового состава возбудителей перитонита [47, 197]. При отсутствии положительной динамики в течение перитонита на протяжении 3-4 суток в ходе программируемых хирургических санаций брюшной полости практически у всех пациентов отмечается увеличение удельного веса госпитальной микро­флоры [49, 76], крайне высоко устойчивой к антибиотикам резерва [163]. Каж­дый конкретный стационар характеризуется своим микробным пейзажем, одна­ко, в последнее десятилетие многие авторы указывают на преобладание не­ферментирующих микроорганизмов среди госпитальных штаммов (ацинето- бактер и псевдомонады). За ними следуют клебсиеллы, эшерихии, энтерококки и бактероиды [170, 246]. Практически все нозокомиальные штаммы входят в состав нормальной микрофлоры кишечника человека. При оценке значимости выделения УПМ у конкретных пациентов необходимо принимать во внимание такие факторы, как источник выделения, выделение в чистой культуре или в ас­социации с другими микроорганизмами, а также степень обсемененности кли­нического материала [3, 60, 149].

Известно, что система антиинфекционной резистентности организма оп­ределяется качественным и количественным составом биопленки, формируемой индигенной микрофлорой, а также патогенными микроорганиз­мами на эпителиальных поверхностях, местной и организменной антиинфекци­онной резистеностью хозяина. Ключевым звеном в распознании макроорганизмом патогенов являются TL-рецепторы (TLR), составляющие основу мембранных комплексов и экспрессирующихся на всех клеточных элементах, участвующих в формировании резистентности (включая КР макроорганизма), в том числе и на поверхности слизистых [264, 288, 329, 476].

TLR способны распознавать консервативные молекулярные структуры, распространенные среди определенного класса микроорганизмов и отсутствующие у человека. Антиинфекционная защита на местном уровне развивается путем формирования типичной воспалительной реакции после взаимодействия патогенов с TLR, что сопровождается активацией генов цитокинового каскада, ответственного за активацию фагоцитов и других иммунокомпетентных клеток, Ig, что, в свою очередь, определяет уровень мукозальной КР и, в дальнейшем, блокирование жизнедеятельности, дезинтеграцию и удаление инфекционного агента из организма [264, 288, 321, 392, 485].

Детальное изучение жизненного цикла, фенотипических признаков, особенностей структуры генома возбудителей, влияния последних как монопатогенов, так и в ассоциации с УПМ, на формирование нарушений в ан­тиинфекционной резистентности на организменном и местном уровнях необходимо для установления новых патофизиологических и

иммунологических патогенетических механизмов развития этих инфекций. Тем самым, сократится колоссальный разрыв между фундаментальными

исследованиями биологии и морфологии хламидий и уреаплазм и клиническими исследованиями заболеваний, которые они вызывают, в ряде случаев позволит объяснить отсутствие симптоматики, возможность атипичных проявлений, бессимптомного течения инфекции. Кроме того, это открывает

новые возможности совершенствования и повышения информативности методов диагностики, лечения и профилактики, а также создания фармпрепаратов, воздействующих губительно на все формы цикла развития возбудителей, и новых иммуномодулирующих препаратов, вакцин с целью наиболее эффективного лечения и профилактики этих заболеваний.

**Цель исследования:**

Установление роли микробиоценозов респираторного, урогенитального и желудочно-кишечного трактов в формировании реактивности и антиинфекционной резистентности организма и оценка влияния дисбиотических нарушений на выраженность клинических проявлений инфекционно-воспалительных процессов при различных нозологических формах заболеваний.

**Задачи исследования**

1. Определить особенности формирования микробиоценоза слизистых дыхательных путей и факторов местного иммунитета у клинически здоровых детей и при респираторной патологии: острых респираторных вирусных инфекциях, тонзиллитах, ангинах, бронхитах, пневмониях.
2. Оценить качественный и количественный состав микрофлоры просвет­ной и пристеночной областей и показатели местного иммунитета биотопа урогенитального тракта у клинически здоровых женщин репродуктивного возраста, больных уреаплазменной и хламидийной инфекциями. Выявить влияние инфицированности хламидиями и уреаплазмами на восприимчивость макроорганизма к гетерологичным возбудителям инфекций.
3. Оценить антибиотикорезистентность как фактор патогенности внутри­клеточных возбудителей патогенных и условно-патогенных микроорганизмов при уреаплазмозе, хламидиозе и распространённом гнойном перитоните в динамике при наблюдении пациентов.
4. Отработать подходы к оценке видовой и штаммовой вирулентности

возбудителей уреаплазмоза, хламидиоза и гнойного перитонита по выявлению у них генетических детерминант патогенности и антибиотикорезистентности. Обосновать целесообразность применения комплексных фаговых препаратов при санации брюшной полости при перитонитах

1. Изучить состояние пристеночного и просветного микробиоценоза слизистых влагалища, ротоглотки, кишечника и факторов местного иммунитета как критериев состояния здоровья у клинически здоровых беременных и женщин при невынашивании беременности. Проанализировать взаимосвязь выраженности нарушений указанных микробиоценозов при данной патологии.
2. На основании проведенных комплексных исследований выявить пато­генетический, диагностический и прогностический потенциалы микробиоценозов биотопов открытых полостей и их взаимосвязь с показателями местного иммунитета.
3. Разработать алгоритм оценки функционального состояния колони­зационной резистентности слизистых респираторного, урогенитального и желудочно-кишечного тракта при инфекционно-воспалительных процессах различной локализации.

**Научная новизна работы**

Проведённые исследования позволяют представить микробиоценозы от­крытых полостей макроорганизма как динамические микроэкологические си­стемы, формируемые микрофлорой (совокупностью типичных для определен­ного биологического вида и конкретного биотопа ассоциаций микроорганиз­мов), иммунологическими факторами антиинфекционной защиты макроорга­низма и воздействием окружающей среды. Биотопы открытых полостей харак­теризуются единством и способностью к саморегуляции, являются интеграль­ной частью организма хозяина и местного иммунитета, в частности. Колониза­ционная резистеность является показателем состояния микробиоценоза биотопа и местной антиинфекционной резистености.

При респираторных заболеваниях у детей родовой и видовой состав микроорганизмов, выделенных от больных, может служить дополнительным объективным критерием тяжести течения инфекционного процесса, а также позволяет дифференцированно судить об эффективности проводимой антибактериальной терапии и вносить необходимые коррекции в неё.

При остром и хроническом бронхитах у детей ведущими этиологическими факторами инфекционного процесса являются ассоциации вирусных и бактериальных патогенов и условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). При остром бронхите нарушения сдвигаются в сторону дисбиоза и выраженного воспалительного процесса, сопровождающимися высокими уровнями как индигенной микрофлоры, так и УПМ, что свидельствует о выраженной КР. При хроническом бронхите не резко выраженное повышение перечисленных показателей свидетельствует о вяло текущем процессе. Обратная зависимость между показателями естественной и искусственной адгезий клеток буккального и назофаррингиального эпителиев свидетельствует о нарушении реакции рецепторов клеток эпителия на микроорганизмы и способствует преодолению микрофлорой колонизационного барьера. Взаимодействие TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8 с микрофлорой биотопа определяет колонизационную резистеность слизистых. Подтверждено, что при респираторной патологии у детей TLR-2 и TLR-4 реагируют преимущественно на бактериальные патогены, а TLR-3 и TLR-8 - на вирусные. Установлена достоверная взаимосвязь TLR с факторами врождённого иммунитета лизоцимом, индексом естественной колонизации назофарингиального эпителия (ИЕКНЭ), slgA и sc. Уровни IgE независимы от показателей экспрессии генов TLR.

Выявлена способность микрофлоры десневой жидкости больных паро­донтозом продуцировать протеиназы, обладающие неспецифической и специ­фической (по гидролизу исключительно IgAl человека) активностями.

Впервые комплексно оценена просветная и пристеночная микрофлора и показатели Ig секрета влагалища (Вл) клинически здоровых женщин и

пациенток с уреаплазменной микст-инфекцией. Выявлено резкое снижение КР, характеризующееся появлением и/или значительным увеличением в просветной и пристеночной областях ассоциаций условно-патогенных факультативно- (стрептококки, стафилококки, энтерококки, энтеробактерии, кандида) и облигатно-анаэробных микрооганизмов (пептострептококки, пептококки, гарднереллы, бактероиды, фузобактерии) и изменением показателей уровней Ig секрета Вл. Оценка содержания УПМ различной таксономической принадлежности в сопоставлении с уровнями Ig секретов позволяет оценивать степень дисбиотических нарушений микробиоценоза Вл. УПМ и грибы рода *Candida* обладают высокой резистентностью к антибактериальным и фунгицидным препаратам, изменяющейся в процессе лечения и отражающей его эффективность. При совместном применении иммуномодуляторов и антибактериальных препаратов повышается элиминимрующий эффект последних на возбудителей и задерживается селекция антибиотикорезистентных культур в процессе лечения.

При урогенитальном хламидиозе (УГХ) патогены и УПМ, попадая на слизистые урогенитального тракта (УГТ), взаимодействуют с TLR и запускают воспалительную реакцию. Различные уровни активации TLR-2 и TLR-4 зависят от качественного состава микробных сообществ, присутствующих на слизистой оболочке УГТ. Показатели уровней обсеменённости УПМ цервикального канала (Цк), уретры (Ур) и влагалища (Вл) прямо коррелируют с показателями уровней экспрессии генов TLR-2 и TLR-4. Повышение экспрессии генов TLR-2 и TLR-4 в Цк и в Ур, коррелирует с тяжестью клинических проявлений. Во Вл имеет место экспрессия генов TLR-2 и TLR-4 в ответ на УПМ, а в Цк и Ур - на УПМ и возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Активация экспрессии генов TLR-2 и TLR-4 происходит более выраженно в ответ на патогены и УПМ и менее выражено - на нормофлору.

Естественная или приобретённая супрессия генов TLR-2 и TLR-4 обус­ловливает хроническое течение УГХ. Однотипные изменения показателей экс­прессии генов TLR-2 и TLR-4 в Цк и Ур при хроническом УГХ указывают на

"феномен рецепторной депрессии", сопровождающегося дисбалансом между развитием инфекционного процесса и воспалительной реакцией. Уровни эксп­рессии генов TLR-2 и TLR-4 служат критериями оценки выраженности УГХ и воспалительного процесса, а при выздоровлении их снижение свидетельствует об эрадикации возбудителя. При остром УГХ выявление низких уровней TLR-2 и TLR-4 указывает на начало хронизации инфекционного процесса.

Впервые показано, что неотъемлемой частью патологических проявлений при урогенитальном хламидиозе и уреаплазе на организменном и местном уровнях является повышенная восприимчивость к гетерологичным бактериальным и вирусным патогенам.

При невынашивании беременности одновременное достоверное увеличение числа ассоциаций и интенсивности колонизации УПМ, снижение IgG, IgA, IgM, IgA, slgA и sc во влагалище (Вл), полости рта и кишечнике свидетельствует о риске невынашивания беременности и служит объективным критерием состояния реактивности организма и качества жизни пациенток, имеет диагностический и прогностический характер. Наличие тесной связи между микробиоценозами Вл, полости рта и кишечника служит обоснованием необходимости проведения комплексного исследования и своевременной коррекции выявленных нарушений, что может свести к минимуму вероятность невынашивания беременности. Инфекционный, гормональный или смешанный генез невынашивания беременности определяет выраженность изменений микробиоценозов Вл, полости рта и кишечника. Высокая частота и степень выраженности дисбиотических нарушений и наличие тесной связи между биотопами свидетельствует о системных микроэкологических изменениях в организме беременной.

Микробиологическая характеристика желудочно-кишечного тракта пациентов с гнойными перитонитами позволяет объективизировать оценку тяжести течения, стадии развития патологического процесса, оценку патогенетических свойств микроорганизмов по выраженности у них антибиотикорезистентности и их устойчивости к антисептическим препаратам.

Выявлен пятилетний период четкой смены основного возбудителя нозокомиального инфицирования брюшной полости. Установлен 2-3-летний период в появлении устойчивых штаммов к антисептическим растворам, применяемым для этапных санаций брюшной полости. Степени антибиотикорезистетности, фагорезистетности и устойчивости к

антисептическим растворам выделенных штаммов при перитонитах - дополнительные критерии их патогенности. Отсутствует корреляция между антибиотико- и фагоустойчивостью. Впервые применённая при лечении перитонитов бактериофаготерапия исключает присоединение

внутрибольничной флоры и обеспечивает элиминацию из перитонеальной полости микроорганизмов, устойчивых к использованным ранее

антибактериальным препаратам. Терапевтическая эффективность фагового препарата повышается при подборе фагов к конкретному микроорганизму, выделенному от конкретного пациента.

Нозокомиальные штаммы *Е. coli, Acinetobacter* и псевдомонадных бактерий от больных с перитонитом высеваются в титре 106 lg КОЕ/г, что косвенно свидетельствует о приобретении ими патогенных свойств. Нозокомиальные штаммы обладают генами, отвечающими за адгезию бактериальных клеток к тканям макроорганизма, обеспечивающими размножение, антибиотикорезистентность и повышающими патогенность бактерий. Выявление островков патогенности (ОП), определяющих антибиотикорезистентность, в большинстве случаев совпадает с частотой выявления антибиотикорезистености диско-диффузионным методом. Тем не менее, выявление ОП, определяющих антибиотикорезистентность, у 30% штаммов не совпадает с частотой выявления антибиотикорезистентности in vitro, что свидетельствует о многоплановых генетических механизмах, её определяющих.

Впервые предложена молекулярно-генетическая методология, включающая мультиплексные ПЦР-тест-системы в режиме реального времени для верификации *Chi. pneumoniae* и *Ch. trachomatis,* плазмидных и

бесплазмидных штаммов *СИ. trachomatis,* а также генотипов *СИ. trachomatis,* что позволило выявить естественную системную хламидиозную инфекцию у низших обезьян. Впервые выявлена зависимость выраженности патологического процесса и клинических проявлений от наличия и сочетания отдельных патогенетических факторов (плазмиды, функционального состояния гена *Inc А,* принадлежности штамма хламидий к конкретному генотипу, одновременного инфицирования штаммами хламидий с разными генотипами).

**Теоретическая значимость работы**

Научно обоснована и подтверждена концепция о том, что взаимодействие микробиоценозов слизистых открытых полостей макроорганизма носит динамический характер, обеспечивает жизненно необходимый оптимальный уровень реактивности макроорганизма и его антиинфекционную резистеность. Тем самым, достоверно подтверждена роль микроорганизмов в обучении защитных систем макроорганизма в онтогенезе. Изменение антиинфекционной резистентности к гетерологичным патогенам на организменном и местном уровнях определяется набором факторов патогенности микроорганизмов, яв­ляющихся неотъемлемой патогенетической характеристикой возбудителей ин­фекций, обусловливающей, в конечном счёте, прогноз и исход заболевания.

Расширены представления о механизме формирования запуска инфекци­онного процесса, который является следствием взаимодействия микроорганиз­мов биотопов слизистых и возбудителей инфекционных заболеваний с TL- рецепторами, уровень экспрессии которых взаимосвязан с выраженностью по­казателей местного иммунитета (секреторных иммуноглобулинов и цитокинов).

Предложены теоретические основы и разработаны критерии комплексной оценки состояния микроэкологии и гуморального иммунитета слизистых от­крытых полостей человека в норме и при инфекционной патологии.

Представленный в диссертации метод комплексной оценки позволяет ди­агностировать степень микроэкологических нарушений, выявить этиологиче­ский фактор и прогнозировать тяжесть течения инфекционного процесса, про-

водить эффективные лечебно-профилактические мероприятия с целью элими­нации возбудителей инфекции и восстановления микроэкологии и колонизаци­онной резистености экосистем слизистых открытых полостей.

**Практическая значимость работы**

Впервые представлен алгоритм функционирования КР слизистых как ин­тегральной составляющей местной антиинфекционной резистентности и муко­зального иммунитета в целом. Предложенный запатентованный способ оценки КР слизистых можно рассматривать как метод оценки их мукозального имму­нитета. Регистрация показателей уровней TLR, цитокинов и Ig слизистых имеет диагностическое и прогностическое значение, а также позволяет судить об эра- дикации патогена.

Предложен универсальный молекулярно-генетический подход оценки па­тогенетических механизмов инфекционного процесса на организменном уровне и с учётом факторов патогенности возбудителя заболевания.

Впервые обоснованы принципы бактериофаготерапии перитонитов, отя­гощённых присоединением нозокомиальных микрорганизмов.

При бронхитах пятикратное повышение уровней экспрессии генов TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8 и цитокинов IL-ip, IL-8, INF-y, TNF-a свидетельствует об остром течении инфекционного процесса и хорошей местной антиинфекцион­ной резистентности, а отсутствие повышения - о хроническом течении и нару­шении местной антиинфекционной резистентности, что имеет диагностическое и прогностическое значение.

При УГХ выявление в соскобном материале из Ур уровней экспрессии генов TLR-2 более 14 ОЕ и TLR-4 более 10 ОЕ, а в соскобном материале из Цк TLR-2 более 19 ОЕ и TLR-4 более 14 ОЕ указывает на острый УГХ; выявление в соскобном материале из Ур уровней экспрессии генов TLR-2 не более 5 ОЕ и TLR-4 не более 5 ОЕ, а в соскобном материале из Цк TLR-2 не более 6 ОЕ и TLR-4 не более 9 ОЕ указывает на хронический УГХ или начало хронизации инфекционного процесса. Апробированный метод определения уровней экс-

прессии генов TLR с применением ГТЦР в реальном времени с обратной тран­скрипцией, с использованием специфических праймеров может быть востребо­ван при лабораторной верификации возбудителя УГХ как дополнительный ла­бораторный тест, уточняющий клинические формы и прогнозирующий исход заболевания.

**Внедрение в практику результатов исследования**

Результаты проведенных исследований послужили основой для создания двух Новых медицинских технологий:

1. «Оценка микробиоценоза влагалища при акушерской и гинекологической патологии». Утверждена Минздравсоцразвитием: Разрешение на применение новой медицинской технологии. Серия АА. № 0001997. ФС № 2009/187 от 17.07.2009 г.
2. «Оптимизация методов лечения детей с вирусно-бактериальными инфекциями различной этиологии». Утверждена Минздравсоцразвитием: Разрешение на применение новой медицинской технологии. Серия АА. № 0000429. ФС № 2009/326 от 30.09.2009 г.

На основании проведенных исследований оформлено 14 патентов на изобретение:

1. Патент РФ «Способ оценки микробиоценоза влагалища» № 2249821 от 10.04.2005.
2. Патент РФ «Основа для выделения и культивирования микроорганизмов» № 2279469 от 10.07.2006 г.
3. Патент РФ «Способ определения защитного действия покрытия капсул для штамма *Bifidobacterium adolescentis* МС42 от содержимого желудка» №2322506 от 20.04.2008г.
4. Патент РФ «Способ диагностики хронического урогенитального хламидиоза» № 2327995 от 27.06.2008 г.
5. Патент РФ «Способ профилактики нозокомиального перитонита» № 2333005 от 10.09.2008 г.
6. Патент РФ «Способ прогнозирования дестабилизации микробиоценоза организма млекопитающего» № 2377311 от 27.12.2009 г.
7. Патент РФ «Препарат, содержащий стафилококковый бактериофаг в качестве препарата для лечения кандидоза» № 2377006 от 27.12.2009 г.
8. Патент РФ «Способ диагностики хламидийной инфекции человека или обезьян и набор для его осуществления» № 2385946 от 10.04.2010 г. (награжден Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам Дипломами в номинации «100 лучших изобретений России»),
9. Патент РФ «Способ прогнозирования манифестной или стертой формы хламидийной инфекции человека или обезьян и набор для его осуществления» № 2385945 от 10.04.2010 г. (награжден Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам Дипломами в номинации «100 лучших изобретений России»),
10. Патент РФ «Способ диагностики угрозы прерывания беременности» № 2390022 от 20.05.2010 г.
11. Патент РФ «Способ установления неспецифического

противоинфекционного действия иммуномодулирующего

иммунобиологического препарата» № 2394559 от 20.07.2010 г.

1. Патент РФ «Способ оценки микробиоценоза полости матки у женщин с полипами эндометрия в постменопаузальном периоде» № 2430365 от
2. г.
3. Патент РФ «Способ лечения полипов цервикального канала» № 2426537 от
4. г.
5. Патент РФ «Способ генотипирования Chlamydia trachomatis» № 2443782 от
6. г.

Материалы диссертационного исследования включены в учебные пособия и пособия для врачей:

1. «Микроэкология и гуморальный иммунитет слизистых открытых полостей человека в норме и при патологических состояниях» (Астрахань- Москва, 2011, УМО- 42 от 30.01.08), рекомендованное Учебно-методическим

объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей.

1. Учебное пособие «Клинико-лабораторная эффективность применения отечественного комбинированного пробиотика «Флорин Форте» в комплексном лечении детей с инфекционной респираторной патологией и при острых кишечных инфекциях» (Москва, 2010, утверждено деканом факультета усовершенствования врачей ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, профессором Б.В. Агафоновым, Протокол № 63 от 23.09.2010 г.).
2. Пособие для врачей «Роль инфекции в развитии патологии верхнего отдела дыхательных путей у детей» (Москва, 2010, утверждено проректором по учебной работе и международному сотрудничеству Российской медицинской академии последипломного образования член-корр. РАМН, профессором

И.В. Поддубной, 06.06.2010 г.).

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. Изменения уровней микробиологических показателей, гуморальных факторов микробиоценозов и активности TLR слизистых открытых полостей отражают патогенетические механизмы инфекционных заболеваний и могут быть диагностическими и прогностическими критериями динамики течения инфекционно-воспалительных процессов различной локализации.
2. Выявление нарушений микроэкологии биотопов влагалища, кишеч­ника и ротоглотки у беременных женщин, в том числе, с нарушением течения гестационного процесса, определяет необходимость проведения коррекции дисбиотических состояний.
3. Оценка показателей микробного пейзажа позволяет дифференцировать распространенный гнойный вторичный или послеоперационный перитонит, верифицировать возбудителей инфекции, корректировать и оценивать эффек­тивность проводимой терапии, а также прогнозировать исход патологического процесса.
4. Показана возможность влияния патогенов на формирование повышен­ной чувствительности макроорганизма к гетерологичным возбудителям инфек­ционного процесса на местном и организменном уровне. Доказана связь гено­типических и фенотипических свойств возбудителей с патогенетическими ме­ханизмами и особенностями клинического течения инфекционных заболева­ний.

**Апробация работы**

Диссертация апробирована на заседании Учёного совета ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Протокол № 3 от 21 мар­та 2013 г.

Материалы исследования и основные положения работы доложены на XIII Российском Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 3-7 апреля 2006 г.), на XIV Российском Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 16-20 апреля 2007 г.), на XV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 14-18 апреля 2008г.), IV международной конференции, посвященной 85-летию Санкт-Петербурского НИИЭМ имени Пастера и 120-летию Парижского института Пастера "Идеи Пастера в борьбе с инфекциями" (Санкт-Петербург, 2-4 июня 2008г.), Всероссийской научно-практической конференции «Современные представления об иммунокоррекции» (Пенза, 2-3 октября 2008г.), XVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 6-10 апреля 2009г.), Научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Биологическая безопастность в современном мире» (Оболенск, 21-22 апреля 2009г.), The 3rd Congress of European Microbiologists «Microbes and Man - interdependence and future challenges» (Gothenburg, Sweden, June 28-July 2, 2009), XVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 11-15 апреля 2011г.).

**Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 86 печатных работ, в том чис­ле **43** - в рецензируемых изданиях; **6** - в периодических изданиях; **15** - в сборни­ках материалов конференций; **3** книги в соавторстве; 2 новые медицинские тех­нологии; **1** учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей, **2** пособия для врачей. Получены **14** патентов на изобрете­ние РФ: **№ 2249821** от **10.04.2005, № 2327995** от **27.06.2008, № 2385945** от

1. **№ 2385946** от **10.04.2010, № 2443782** от **27.02.2012, № 2390022** от
2. **№ 2333005** от **10.09.2008, № 2394559** от **20.07.2010, № 2377311** от

**27.12.2009, № 2377006** от **27.12.2009, № 2430365** от **27.09.2011, № 2426537** от

1. **№ 2279469** от **10.07.2006, № 2322506** от **20.04.2008.**

**Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на **372** страницах печатного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего **540** источников, в том числе **234** отечественных и **306** зарубежных. Диссертация иллюстрирована **51** таблицей и **27** рисунками.

**Выводы**

1. Определены показатели нормоценоза и критерии оценки микроэкологических нарушений, включающие видовой и количественный состав микрофлоры и уровни основных классов иммуноглобулинов в секретах (IgG, IgM, IgA, slgA и sc), отражающие состояние колонизационной резистентности биотопов слизистых открытых полостей.
2. Смешанное бактериально-вирусное инфицирование при респираторной патологии сопровождается повышением уровней индигенной микрофлоры и условно-патогенных бактерий. Обнаружение нескольких видов или монокультур условно-патогенных микроорганизмов в титре 6,0 lg КОЕ/г и выше является признаком выраженного воспалительного процесса ротоглотки, обусловленного доминирующей условно-патогенной микрофлорой. Дисбиоз ротоглотки у детей без признаков острой инфекции на момент обследования является показанием к тщательному клиническому обследованию пациентов.
3. При бронхитах у детей определена взаимосвязь уровней экспрессии мРНК TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8 и инфекционной нагрузки. В результате активизируется местный цитокиновый каскад, запускающий иммуноглобулиновое звено и воспалительную реакцию в ротоглотке. Уровни IgE независимы от показателей экспрессии генов TLR. По сопоставлению естественной и экспериментальной колонизации эпителиальных клеток букального и назофарингеального эпителиев тест-штаммами можно судить о степени нарушения колонизационной резистентности дыхательных путей.
4. При уреаплазменной и хламидийной инфекции в зависимости от выраженности инфекционного процесса (дисбиоз или бактериальный вагинит) снижаются уровни индигенной микрофлоры, увеличивается содержание условно-патогенных факультативно-анаэробных микроорганизмов в просветной области и облигатно-анаэробных микроорганизмов в пристеночной области. Высеваемость условно-патогенной микрофлоры в титре 7 lg КОЕ/г и выше во влагалище и 4 lg КОЕ/г и выше в цервикальном канале

свидетельствует о её патогенности. При обострении хронического процесса патогенный потенциал микрофлоры реализуется при титре 5 lg КОЕ/г во влагалище и 4 lg КОЕ/г и выше в цервикальном канале.

1. При уреплазмозе колонизационная резистеность слизистых урогенитального тракта характеризовалась корреляционной зависимостью между содержанием индигенной и условно-патогенной микрофлоры и уровнями IgG, IgA, slgA, IgM и sc в отделяемом; при хламидиозе выявлена взаимосвязь уровней экспрессии мРНК генов TLR-2 hTLR-4 на слизистых урогенитально тракта с цитокинами, уровнями IgG, slgA и sc и микрофлорой биотопа, что определяло выраженность местной воспалительной реакции.
2. Установлено, что внутриклеточные патогены (хламидии, уреаплазмы) способны изменять антиинфекционную резистентность макроорганизма к гетерологичным возбудителям. Оценка антибиотикорезистентности и фагорезистентности как фактора патогенности уреаплазм, хламидий, возбудителей нозокомиальных инфекций и условно-патогенных бактерий при наблюдении пациентов в динамике при уреаплазмозе, хламидиозе и гнойных перитонитах носит диагностический и прогностический характер.
3. Впервые выявлено, что сочетание наличия плазмиды и высокой активности гена *incA* определяет вирулентность штаммов *Ch. trachomatis.* Для нозокомиальных штаммов, полученных от больных с перитонитом, характерно наличие одного или нескольких генов, отвечающих за адгезию, размножение и антибиотикорезистентность бактерий.
4. При беременности, осложненной невынашиванием на ранних сроках, зарегистрирован повышенный уровень инфекционной нагрузки и достоверное снижение уровня основных классов иммуноглобулинов в биотопах влагалища, ротоглотки и кишечника, что свидетельствует о степени нарушения местной иммунологической резистентности.
5. Выявлены микроэкологические изменения равной степени тяжести

одновременно в биотопах влагалища, полости рта и кишечника у 32% пациенток с сохраненной беременностью, у 50% - с прервавшейся

беременностью и у 30% - клинически здоровых беременных, что

свидетельствует о системном характере дисбиотических нарушений.

1. Впервые представлен алгоритм формирования и оценки функцио­нального состояния колонизационной резистетности слизистых открытых по­лостей: TL-рецепторы слизистых реагируют на патогены, условно-патогенную микрофлору и нормофлору, через цитокиновую систему запускают местную воспалительную реакцию, определяют уровни секреторных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA, slgA и sc), что в комплексе составляет колонизационную рези­стентность.

**Практические рекомендации**

1. При диагностике и установлении прогноза течения инфекционных за­болеваний открытых полостей организма необходимо и целесообразно оцени­вать выраженность дисбиотических нарушений ротоглотки, кишечника, влага­лища и цервикального канала, а также колонизационную резистентность слизи­стых биотопов как интегральный показатель местной антиинфекционной рези­стентности и неотъемлемой части мукозального иммунитета.
2. Для полноценной оценки инфекционных процессов необходимо одно­временно учитывать динамику показателей устойчивости к антибиотикам и хи­миопрепаратам патогенов, индигенной и УПМ биотопов слизистых.
3. Общепринятый алгоритм верификации возбудителя хламидийной ин­фекции необходимо расширить за счёт включения предложенных оригиналь­ных мультиплексных ПЦР-тест-систем на одномоментное дифференцирование *Ch. trachomatis* и *Chi. pneumoniae,* одномоментное дифференцирование плазми­досодержащих и плазмидонегативных штаммов *Ch. trachomatis,* а также на ге­нотипы *Ch. trachomatis* и выявление «островков патогенности», определяющих антибиотикорезистетность штаммов хламидий.
4. При распространенных гнойных перитонитах целесообразно примене­ние препаратов бактериофагов, бактериофаги обеспечивают профилактическую защиту реинфицирования брюшной полости нозокомиальными штаммами.