

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОФЛОРЫ И ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ВНУТРИУТРОБНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ ПЛОДА И ПНЕВМОНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Свитич О.А.¹, Омарова С.М.², Алиева А.И.², Рассказова Н.Д.¹, Зверев В.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

²Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия

Резюме. Инфекции, специфичные для перинатального периода в структуре причин младенческой смертности, составляют около 30%. Среди заболеваний органов дыхания в периоде новорожденности пневмония занимает особое место в связи с большой частотой, тяжестью течения, возможностью осложнений и неблагоприятных исходов. Целью данной работы являлось изучение микрофлоры и факторов врожденного иммунитета (TLR2, TLR4, HBD-1, HBD-2, TNF α и NF- κ B) на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей при внутриутробном инфицировании плода и пневмонии новорожденных. Этиологическая структура ВАП у новорожденных, находящихся в отделении реанимации, представлена широким спектром возбудителей с высокой резистентностью к антибиотикам. Иммунологические показатели (распознающие структуры – TLR2, TLR4, дефенсины HBD-1, HBD-2, провоспалительный цитокин TNF α и фактор транскрипции NF- κ B) у пациентов с внутриутробным инфицированием и с пневмонией изменяются неоднозначно. Выявлена тенденция к снижению экспрессии генов TLR2, TLR4 и увеличению экспрессии генов TNF α и NF- κ B. Данные изменения коррелируют с инфекционным возбудителем, следовательно, можно предположить, что непосредственно возбудитель за счет действия факторов патогенности влияет на показатели врожденного иммунитета.

Ключевые слова: новорожденные, вентилятор-ассоциированные и внутриутробные пневмонии, противомикробные пептиды, цитокины, врожденный иммунитет

Адрес для переписки:

Свитич Оксана Анатольевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
123557, Москва, Россия, Зоологический пер., 8, 100.
Тел.: 8 (926) 148-83-22.
Факс: 8 (495) 674-57-10.
E-mail: svitichoa@yandex.ru

Address for correspondence:

Svitich Oksana A.
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera
123557, Russian Federation, Moscow,
Zoologicheskoy Lane, 8, 100.
Phone: 7 (926) 148-83-22.
Fax: 7 (495) 674-57-10.
E-mail: svitichoa@yandex.ru

Образец цитирования:

О.А. Свитич, С.М. Омарова, А.И. Алиева, Н.Д. Рассказова, В.В. Зверев, «Исследование микрофлоры и врожденного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей при внутриутробном инфицировании плода и пневмонии новорожденных» // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 2. С. 163-170.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-2-163-170

For citation:

O.A. Svitich, S.M. Omarova, A.I. Alieva, N.D. Rasskazova, V.V. Zverev, "Mucosal microflora and innate immunity of upper respiratory tract in intrauterine foetal infection and pneumonia of neonates", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2016, Vol. 18, no. 2, pp. 163-170.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-2-163-170

©Свитич О.А. и соавт., 2016

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-2-163-170>

MUCOSAL MICROFLORA AND INNATE IMMUNITY OF UPPER RESPIRATORY TRACT IN INTRAUTERINE FOETAL INFECTION AND PNEUMONIA OF NEONATES

Svitich O.A.^a, Omarova S.M.^b, Alieva A.I.^b, Rasskazova N.D.^a, Zverev V.V.^a

^a I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Dagestan, Russian Federation

Abstract. Specific perinatal infections make about 30% in causal structure of infant mortality. Among the respiratory diseases of perinatal period, pneumonias take a special place, due to higher frequency, severity, complications and adverse outcomes. The aim of this work was to study microflora and factors of innate immunity (TLR2, TLR4, HBD-1, HBD-2, TNF α and NF- κ B) at the level of the mucous membranes of the upper respiratory tract during intrauterine infection of fetus and perinatal pneumonia. Causal structure of ventilator-associated pneumonias at the intensive care unit represents a broad spectrum of pathogens with high resistance to antibiotics. Changes of immunological parameters (recognizing structures, i.e., TLR2, TLR4, HBD-1; HBD-2 defensins; proinflammatory TNF α cytokine and NF- κ B transcription factor) in patients with intrauterine infections and pneumonia are ambiguous. Decreased expression of TLR2, TLR4 genes, along with increased of TNF α and NF- κ B gene expression. These changes correlate with type of infectious pathogen, thus allowing us to assume that the pathogen, due to pathogenicity factors, may directly affect innate immunity mechanisms.

Keywords: newborns, ventilator-associated infections, intrauterine pneumonia, antimicrobial peptides, cytokines, innate immunity

Патология дыхательной системы является одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности новорожденных детей [1]. В клинической практике подразделяют пневмонии новорожденных на внутриутробные (врожденные) и постнатальные (приобретенные), последние могут быть внебольничными и внутрибольничными. Почти 90% внутрибольничных пневмоний связано с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). В Российской Федерации заболеваемость пневмонией у новорожденных за последние 5 лет практически не меняется и не имеет тенденции к снижению, составляя в среднем 8,5‰ [6].

Наиболее частое осложнение искусственной вентиляции легких ИВЛ – вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), возникающая примерно у 3-10% детей [7]. Возникает это осложнение у 7-30% новорожденных, находившихся в отделениях интенсивной терапии. Увеличение риска ВАП на 11% происходит с каждой дополнительной неделей ИВЛ [8, 12]. Внутриутробная пневмония (ВП) диагностируется у 10-15% де-

тей. Очень часто заболевание прослеживается у недоношенных и при гипотрофии плода [2, 4, 11]. В патогенезе пневмоний новорожденных значение имеют внутричерепные кровоизлияния, обуславливающие появление апноэ, цианоза, периодически возникающей асфиксии, а также нарушения гомеостаза при развитии недостаточности дыхания, гипоксемии, гиперкапнии, ацидоза и нарушения электролитного обмена. Наиболее часто пневмонии у новорожденных вызывают *Staphylococcus aureus*, в том числе метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.* [13].

Предрасположенность новорожденных к возникновению инфекционных осложнений может быть обусловлена не только особенностями госпитальных штаммов микроорганизмов, но и состоянием иммунной системы новорожденных детей. Большое значение в распознавании патогенов имеют факторы врожденного иммунитета

(Toll-подобные рецепторы, цитокины, противомикробные пептиды) [3, 9, 10], которые распознают консервативные области вышеперечисленных микроорганизмов.

Для успешной борьбы с пневмониями новорожденных требуется знание не только клинико-микробиологических, но и иммунологических особенностей данной патологии. В связи с этим **целью данной работы** являлось изучение микрофлоры и факторов врожденного иммунитета (TLR2, TLR4, HBD-1, HBD-2, TNF α и NF- κ B) на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей при внутриутробном инфицировании плода и пневмонии новорожденных.

Материалы и методы

Исследования были проведены в ОРИТ родильного дома Республиканской клинической больницы г. Махачкала с 2012 по 2014 г. Критерии включения новорожденных в исследование: дети, у которых был выставлен диагноз «пневмония» (внутриутробная, вентилятор-ассоциированная). Критерии исключения: дети, у которых не подтвердился диагноз «пневмония». У всех новорожденных тяжесть состояния при рождении была обусловлена различной перинатальной патологией. У 54 новорожденных тяжесть состояния была обусловлена синдромом аспирации околоплодных вод, у 26 детей – гипоксическим поражением ЦНС и у 20 детей тяжесть состояния была обусловлена респираторным дистресс-синдромом.

При проведении бактериологического исследования клинического материала (кровь, трахеобронхиальный аспират) от новорожденных детей (173) с подозрением на пневмонию было изучено 936 клинических образца, выделено и идентифицировано до вида (рода) 587 штаммов микроорганизмов. Все выделенные и идентифицированные культуры протестированы на чувствительность к антибактериальным препаратам (МУК 4.2.1890-04), а также изучены некоторые биологические свойства для характеристики изолированных культур. Новорожденные родились у женщин с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом (анемия, гестоз, угроза прерывания). Всем детям проводились реанимационные мероприятия, в том числе ИВЛ.

Анализ данных анамнеза, клинической картины заболевания, результатов лабораторно-ин-

струментальных исследований позволил диагностировать внутриутробную пневмонию у 48 детей, постнатальную – у 23, аспирационную – у 15, вентилятор-ассоциированную – у 69, пневмонию на фоне врожденных пороков сердечно-сосудистой и дыхательной системы – у 18.

Методика исследования включала тщательный анализ анамнестических данных, выявление причин перинатального риска, оценку состояния ребенка в момент рождения, неврологический статус, характеристику респираторных расстройств, анализ результатов лабораторно-инструментальных исследований.

Для исследования экспрессии генов врожденного иммунитета TLR2, TLR4, HBD-1, HBD-2, TNF α и NF- κ B из клинического материала (эпителиальные клетки верхних дыхательных путей) проводили выделение РНК с использованием набора «РИБОсорб» (ИЛС, РФ). Далее проводили ОТ-реакцию с использованием набора «ОТ-1» (Синтол, РФ). Для приготовления ПЦР-смеси в реакциях использовали Hot Start Taq DNA Polymerase (Синтол, РФ) а также наборы «Набор реактивов для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I» (Синтол, РФ). ПЦР проводили в амплификаторе для ПЦР-РВ ДТ-96 (ДНК-технология, РФ). Системы для определения экспрессий исследуемых генов были отработаны ранее [2]. Определение уровня экспрессии генов проводилось относительно экспрессии гена β -актина. Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета «STATISTICA 6.0». Для оценки достоверности различий по экспрессии исследуемого гена применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия между показателями в группах считались достоверными, если $p < 0,05$ [5].

Результаты и обсуждение

У большинства новорожденных были выделены грамотрицательные микроорганизмы (93%), среди которых преобладали энтеробактерии (79%). Энтеробактерии чаще всего были представлены *Klebsiella pneumonia* (33%), *Esherihia coli* (24%) и *Pseudomonas aeruginisa* (22%). Грампозитивные возбудители ВАП были представлены коагулазоотрицательными стафилококками, среди которых преобладали *Staphylococcus epidermidis*, обладающие гемолитическими свой-

ствами (26%). При затяжном течении ВАП основным возбудителем являлась *Stenotrophomonas maltophilia*.

Пневмония, обусловленная *K. pneumoniae*, у большинства имела острое течение. Проявления инфекционного токсикоза были менее выраженными, чем при ВАП другой этиологии. В периферической крови лейкоцитоз был у половины новорожденных и редко сопровождался сдвигом формулы влево и наличием токсической зернистости нейтрофилов, тромбоцитопения отмечалась только у 2 детей. При ВАП, вызванной *Ps. aeruginosa*, чаще, чем при других, отмечался геморрагический синдром, который клинически проявлялся в виде легочного кровотечения (у 10 из 35 детей). В 2,5 раза чаще, чем в целом по всей группе, отмечалось развитие пневмоторакса. Именно при этих пневмониях была самая высокая летальность (умерло 10 детей).

Пневмония, возбудителем которой являлась *E. coli*, протекала с выраженными проявлениями инфекционного токсикоза чаще, чем в других группах детей. Отмечались значительные воспалительные сдвиги в периферической крови у 5 детей в виде лейкоцитоза (в среднем $45,6 \pm 8,6 \times 10^9$ г/л), токсической зернистости нейтрофилов, анемия, повышение уровня С-реактивного белка. Именно при этих пневмониях осложнения в виде бронхолегочной дисплазии наблюдаются в 3 раза чаще, чем при ВАП другой этиологии. При данной этиологии пневмоний летальных исходов не было. При ВАП, вызванных *S. epidermidis*, более чем у двух третей детей наблюдались тяжелые формы и острое течение (у 12 из 15 детей). Летальность в этой группе составила 20% (умерло 3 детей).

Результаты исследования на внутриутробное инфицирование свидетельствуют о превалировании грамположительных возбудителей в клиническом материале от новорожденных с ВП над грамотрицательными бактериями и грибами рода *Candida*. Учитывая значительный удельный вес грамположительной микрофлоры среди выделенных возбудителей ВП, нами проведен анализ видового спектра патогенов в зависимости от нозологических форм патологии.

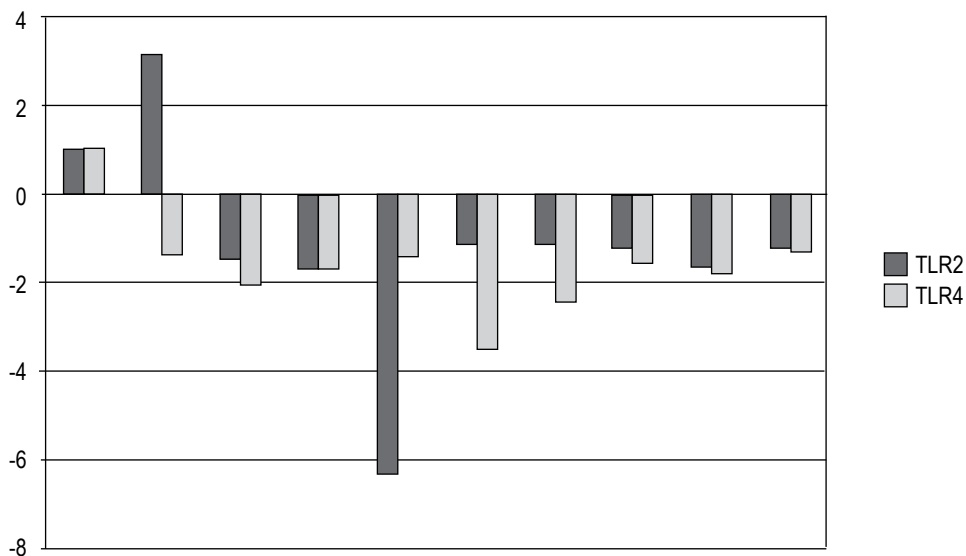
Как известно, степень патогенности зависит либо от силы действия одного либо от совокупности влияния нескольких факторов патогенности. Коагулазоотрицательные стафилококки составили 368 штамма (84,7,2%). Среди *S. aureus*

плазму коагулировали 58 культур, что составило 86,5%. Выделенные штаммы *S. aureus* продуцировали ферменты — лецитиназу, гемолизины и ДНК-азу в 87,5, 94,0 и 91,0% соответственно. В группе новорожденных детей продукция лецитиназы (87,5%) и гемолизина (94,0%) коагулазоположительными стафилококками значительно превышала ($p < 0,05$) аналогичные показатели у обследованных женщин, ДНК-азу выделяли — 91,0% культур. Коагулазоотрицательные стафилококки продуцировали данные факторы патогенности — *S. epidermidis* в 23,1 и 22,9% соответственно и не обладали ДНК-азой, а *S. saprophyticus* в 17,7 и 16,1% случаев соответственно. Как и в предыдущих группах, реакцию плазмокоагуляции вызывали не все относящиеся по классификации к КП видам стафилококки, а именно 86,5% штаммов. Было отмечено, что от детей третьего-пятого дня жизни, находившихся отдельно от матерей, стафилококки высевались достоверно реже ($p > 0,05$) — 73,9,2%, чем у обследованных женщин — 92,4%. Кроме того, они обладали наибольшим патогенным потенциалом. На втором месте по частоте обсемененности стафилококками, их видовому спектру и патогенности оказалась группа здоровых детей (25 новорожденных) в возрасте от 1 до 5 дней. Меньше всего были обсеменены стафилококками здоровые новорожденные 1-го дня жизни.

С целью определения тактики этиотропной антибактериальной терапии, а также для разработки эмпирической терапии с учетом региональных особенностей был проанализирован уровень резистентности к антибактериальным препаратам — 103 микроорганизма, выделенные из ТБА новорожденных с диагнозом «пневмония».

Изначально неадекватная терапия тяжелой инфекции, вне зависимости от ее локализации и типа возбудителя, увеличивает риск летального исхода. Это убеждает в целесообразности проведения адекватной эмпирической антибактериальной терапии, базирующейся на локальных данных о структуре и чувствительности циркулирующих в родильном стационаре возбудителей.

Выделенные штаммы *K. pneumoniae* проявляли резистентность к большинству антибиотиков и сохраняли 100% чувствительность к имипенему и меропенему. Высокую резистентность к анти-



Норма без инф./Норма+инф./ВУИ /Пневмония/*Klebsiella spp*/ *E. coli* / Кокки/Смеш. бак. инф./Смеш. в. инф./*Ps. aeruginosa*

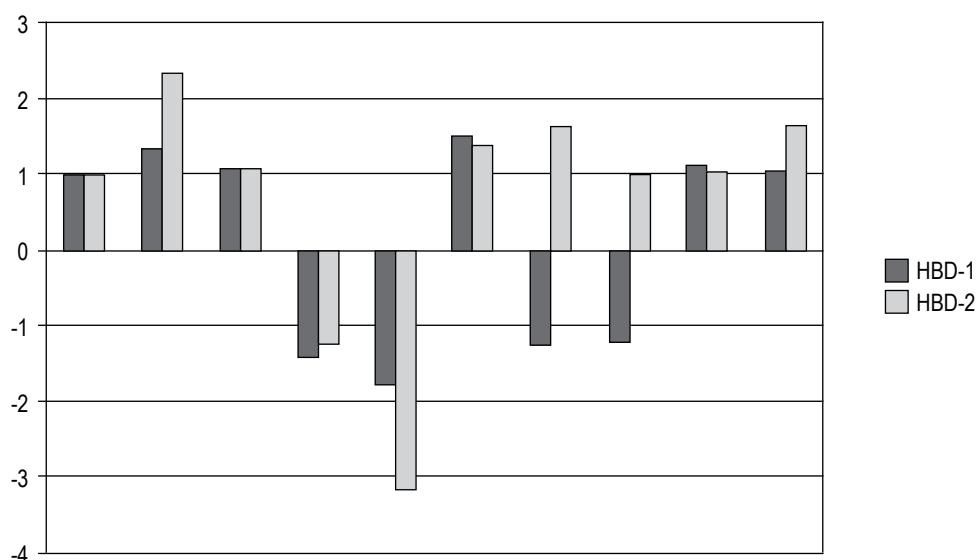
Рисунок 1. Экспрессия генов TLR2 и TLR4 в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей новорожденных с ВУИ и пневмонией

Примечание. По оси абсцисс – исследуемые группы. По оси ординат – относительные единицы показателя экспрессии (показатель в опытной группе относительно показателя в группе сравнения).

биотикам также проявляли штаммы некоторых видов энтеробактерии. Так, среди выделенных штаммов *Ps. aeruginosa* большинство были устойчивыми к 11 из 14 исследуемых антибиотиков. Обращает на себя внимание высокий уровень резистентности к ампициллину (98%) и цефуроксиму (88%), цефазолину (81%), карбенициллину (43%), цефомандолу (82%) соответственно.

Большинство штаммов *S. epidermidis* проявляли резистентность к 14 из 20 исследуемых антибиотиков, сохраняя чувствительность к рифампицину, ванкомицину, линкомицину и амоксициллину.

Показатели врожденного иммунитета – Toll-подобные рецепторы (TLR2, TLR4) – экспрессировались на эпителиальных клетках верхних



Норма без инф./Норма+инф./ВУИ /Пневмония/*Klebsiella spp*/ *E. coli* / Кокки/Смеш. бак. инф./Смеш. в. инф./*Ps. aeruginosa*

Рисунок 2. Экспрессия генов HBD-1 и HBD-2 в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей новорожденных с ВУИ и пневмонией

Примечание. По оси абсцисс – исследуемые группы. По оси ординат – относительные единицы показателя экспрессии (показатель в опытной группе относительно показателя в группе сравнения).

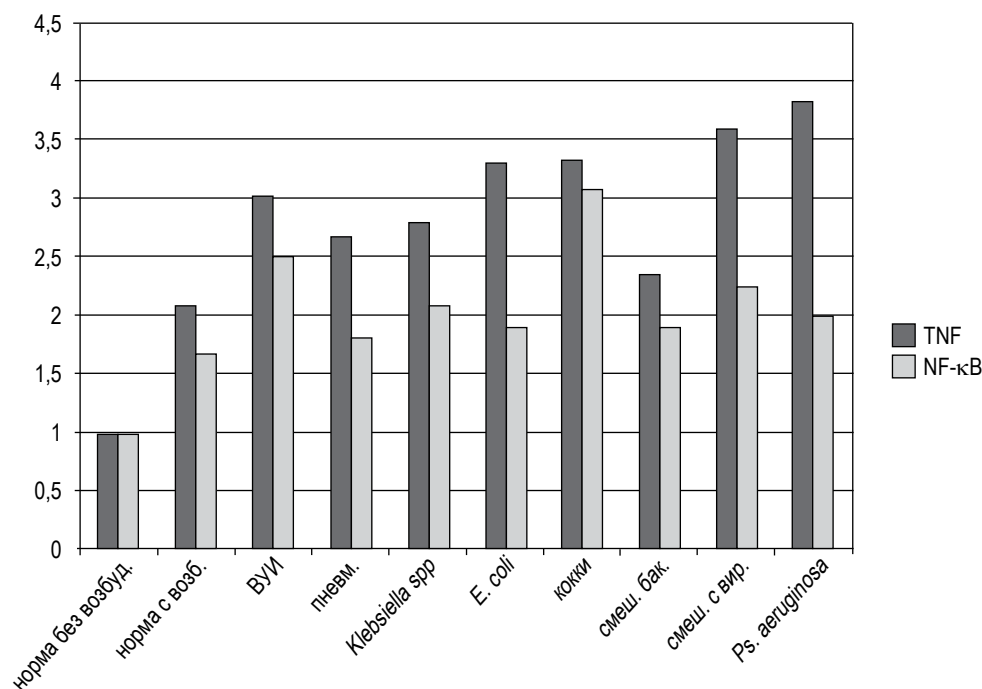


Рисунок 3. Экспрессия генов TNF и NF-κB в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей новорожденных с ВУИ и пневмонией

Примечание. По оси абсцисс – исследуемые группы. По оси ординат – относительные единицы показателя экспрессии (показатель в опытной группе относительно показателя в группе сравнения).

дыхательных путей как у новорожденных с ВП, так и у детей с ВАП.

Следует отметить, что у новорожденных с ВП уровни экспрессии распознающих структур были достоверно снижены в два раза, этот факт можно объяснить как генетическими особенностями организма ребенка, так и активностью факторов патогенности микроорганизмов. Для подтверждения последней гипотезы был проведен анализ ассоциации показателей врожденного иммунитета и наличием определенного возбудителя. Были выделены подгруппы детей с пневмониями, вызванными *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Esherihia coli*, кокковой флорой и смешанной инфекцией. Показано, что экспрессия гена TLR2 снижалась в 6,2 раза у пациентов с *Klebsiella pneumoniae* и в два раза и более при смешанной инфекции. Уровни экспрессии гена TLR4 были снижены более чем в три раза при инфекции, вызванной *Esherihia coli* (рис. 1).

На следующем этапе были определены уровни экспрессии генов HBD-1 и HBD-2 в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей у новорожденных с ВП, у детей с ВАП и у здоровых детей. Известно, что дефенсины осуществляют защиту слизистых от инфекционных воз-

будителей. HBD-1 постоянно вырабатывается на уровне слизистой верхних дыхательных путей, а HBD-2 – индуцибельно, т.е. под действием инфекционных патогенов. Показано, что экспрессия гена HBD-2 увеличивается в 2,3 раза у детей, у которых определяется инфекционный возбудитель, но при этом отсутствуют клинические проявления пневмонии. Также показано достоверное снижение показателя HBD-2 (в 3,2 раза) у пациентов с пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Показатели HBD-1 во всех исследуемых группах манялись недостоверно (рис. 2).

Помимо дефенсинов, был проведен анализ экспрессии генов провоспалительного цитокина TNFα и фактора транскрипции NF-κB в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей в исследуемых группах. Данные молекулы участвуют в сигнальном пути с TLRs. Так, было показано, что у детей, у которых выявляли инфекционные возбудители, но не было клинических проявлений, показатель цитокина возрастал более чем в два раза. Это можно объяснить тем, что инфекционные возбудители через TLR активируют выработку провоспалительного цитокина TNFα. В группах с внутриутробным инфицированием, с пневмонией новорожден-

ных, вызванной *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, кокками и при смешанной инфекции показатель TNF α возрастал в 3-4 раза относительно показателя в группе сравнения (рис. 3). Уровень экспрессии гена NF- κ B достоверно увеличивался только в группах пациентов с внутриутробным инфицированием плода (в 2,5 раза) и у новорожденных с пневмонией, вызванной кокковой микрофлорой (в 3,1 раз).

Таким образом, этиологическая структура ВАП у новорожденных, находящихся в отделении реанимации, представлена широким спектром возбудителей с высокой резистентностью к антибиотикам. Широкий спектр микроорганизмов и тяжелое течение заболевания связаны

с иммунодефицитным состоянием у новорожденных с ВАП. Иммунологические показатели (распознающие структуры – TLR2, TLR4, дефензины HBD-1, HBD-2, провоспалительный цитокин TNF α и фактор транскрипции NF- κ B) у пациентов с внутриутробным инфицированием и с пневмонией изменяются неоднозначно. Выявлена тенденция к снижению экспрессии генов TLR2, TLR4 и увеличению экспрессии генов TNF α и NF- κ B. Данные изменения коррелируют с инфекционным возбудителем, следовательно, можно предположить, что непосредственно возбудитель за счет действия факторов патогенности влияет на показатели врожденного иммунитета.

Список литературы / References

1. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. М.: ГЭОТАР-медиа, 2004. 448 с. [Volodin N.N. Actual problems of neonatology.] Moscow: GEOTAR-media, 2004. 448 p.
2. Ганковская О.А., Бахарева И.В., Ганковская Л.В., Сомова О.Ю., Зверев В.В. Исследование экспрессии генов TLR9, NF- κ B, ФНО α в клетках слизистой цервикального канала беременных с герпесвирусной инфекцией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2009. № 2. С.61-65. [Gankovskaya O.A., Bakhareva I.V., Gankovskaya L.V., Somova O.Yu., Zverev V.V. The Investigation of gene expression of TLR9, NF- κ B, TNF α cells in the cervical mucosa of pregnant women with herpes viral infection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2009, no. 2, pp. 61-65. (In Russ.)]
3. Ганковская О.А., Ганковская Л.В., Сомова О.Ю., Зверев В.В. Toll-подобные рецепторы, распознающие лиганды вируса герпеса // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2009. № 2. С. 108-111. [Gankovskaya O.A., Gankovskaya L.V., Somova O.Yu., Zverev V.V. Toll-like receptors recognizing ligands of herpesvirus. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2009, no. 2, pp. 108-111. (In Russ.)]
4. Геппе Н.А., Волков И.К. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России // Пульмонология, 2007. № 4. С. 56. [Geppe, N.A., Volkov I.K. Prospects of development and problems of pediatric pulmonology in Russia. *Pul'monologiya = Pulmonology*, 2007, no. 4, p. 56. (In Russ.)]
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с. [Glants S. Medical-biological statistics]. Moscow: Practice, 1998. 459 p.
6. Черняховский О.Б., Абрамова И.В., Полянчикова О.Л. Внутриутробные инфекции у новорожденных, факторы риска // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2009. № 1. С. 80-88. [Chernyakhovsky O.B., Abramova I.V., Palyanchikova O.L. Intrauterine infection in newborns, risk factors. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 2009, no. 1, pp. 80-88. (In Russ.)]
7. Fang C.T., Lai S.Y., Yi W.C., Hsueh P.R., Liu K.L., Chang S.C. Klebsiella pneumoniae Genotype K1: An Emerging Pathogen That Causes Septic Ocular or Central Nervous System Complications from Pyogenic Liver Abscess. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, Vol. 45, pp. 284-293.
8. Hemming V.G., Overall J.C.Jr., Britt M.R. Nosocomial infections in a newborn intensive-care unit: Results of forty-one months of surveillance. *N. Engl. J. Med.*, 1976, Vol. 294, pp. 1310-1316.
9. Morita H., Arae K., Ohno T., Kajiwara N., Oboki K., Matsuda A., Suto H., Okumura K., Sudo K., Takahashi T., Matsumoto K., Nakae S. ST2 Requires Th2-, but Not Th17-, Type Airway Inflammation in Epicutaneously Antigen-Sensitized Mice. *Allergy International*, 2012, Vol. 61, pp. 265-273.

10. Shinkai H., Tanaka M., Morozumi T., Eguchi-Ogawa T., Okumura N., Muneta Y., Awata T., Uenishi H. Biased distribution of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in porcine Toll-like receptor 1 (TLR1), TLR2, TLR4, TLR5 and TLR6 genes. *Immunogenetics*, 2006, Vol. 58, pp. 324-330.
11. McGuire W., Clerihew L., Fowlie P.W. Infection in the preterm infant. *BMJ*, 2004, Vol. 2, pp. 329-341.
12. Nseir S., Ader F., Marquette C.H. Nosocomial tracheobronchitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2009, Vol. 22, no. 2, pp. 148-153.
13. Palmer L.B., Smaldone G.C., Chen J.J., Baram D., Duan T., Monteforte M., Varela M., Tempone A.K., O'Riordan T., Darowalla F., Richman P. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit. Care Med.*, 2008, Vol. 36, no. 7, pp. 2008-2013.

Авторы:

Свитич О.А. — д.м.н., заведующая лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

Омарова С.М. — д.м.н., профессор кафедры микробиологии, Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия

Алиева А.И. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия

Расказова Н.Д. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

Зверев В.В. — д.б.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

Authors:

Svitich O.A., PhD, MD (Medicine), Chief, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Omarova S.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Microbiology, Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Dagestan, Russian Federation

Alieva A.I., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Dagestan, Russian Federation

Rasskazova N.D., Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Zverev V.V., PhD, MD (Biology), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Поступила 17.04.2015
Отправлена на доработку 24.09.2015
Принята к печати 15.10.2015

Received 17.04.2015
Revision received 24.09.2015
Accepted 15.10.2015