

УДК: 579.61

DOI: 10.14427/jipai.2024.3.80

Структура микробиоценоза кишечника новорождённых детей, ассоциированная с БЛРС продуцирующими *Klebsiella pneumoniae* на этапе выхаживания в условиях стационара

А.В. Устюжанин, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, А.А. Маханек

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург

Structure of gut microbiocenosis in newborn children associated with ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* at the stage of nursing in a hospital condition

A.V. Ustyuzhanin, G.N. Chistyakova, I.I. Remizova, A.A. Makhanyok

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

Аннотация

Введение. Активно ведётся поиск штаммов кандидатов для пробиотических препаратов с выраженными антагонистическими свойствами, препятствующими адгезии и размножению бактерий с множественной лекарственной устойчивостью.

Целью настоящего исследования явилось изучение структуры микробиоценоза кишечника новорождённых детей, ассоциированной с бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) продуцирующими *Klebsiella pneumoniae* на этапе выхаживания в условиях стационара.

Материалы и методы. Исследовали пробы фекалий от 21 новорождённого, кишечник которых был колонизирован *K. pneumoniae*, продуцирующими БЛРС. Возраст детей: от 3 до 58 суток (21,18+5).

Результаты. Во всех образцах обнаружена ДНК бактерий порядка *Enterobacterales*, что объясняется избирательным отбором для исследования проб фекалий детей, в которых с использованием бактериологического метода предварительно обнаружена *K. pneumoniae*. ДНК *Bifidobacterium* spp. детектирована в 19 из 21 проб, что составило 90,4%, при этом ДНК *Bifidobacterium bifidum* обнаружена в 14 случаях, что соответствовало 66,6%, *Bifidobacterium animalis subsp* – в 11 (52,4%). ДНК *Enterococcus* spp. выявлена в 18 образцах (85,7), *Staphylococcus* spp. – в 13 (61,9%), *Streptococcus* spp. – в 11 (52%), *Dialister* spp./*Alisonella* spp./*Megasphaera* spp./*Veillonella* spp. – в 9 (42,9%), *E. coli* – в 2 (9,5%). Однократно выделены ДНК *Candida* spp. *non-albicans*, *Methanobrevibacter* spp. *Lactobacillaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Clostridium perfringens* gr.

Заключение. Детекция ДНК *Bifidobacterium* spp. и БЛРС продуцирующих *K. pneumoniae* свидетельствует о недостаточной протекции кишечного биотопа бифидобактериями от таких проблемных бактерий, как представители группы ESCAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp.), что может быть обусловлено первоначальной колонизацией *K. pneumoniae* с последующим присоединением

Summary

Introduction. An active search is underway of strains potentially useful for probiotic preparations with vivid antagonistic properties that prevent the adhesion and proliferation of multidrug-resistant bacteria.

The aim of this study was to study the structure of the intestinal microbiocenosis of newborn children associated with ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* at the stage of nursing in a hospital.

Materials and methods. We studied fecal samples obtained from 21 newborns whose intestines were colonized by ESBL-producing strains of *K. pneumoniae*. The age of children ranged from 3 to 58 days (21.18+5).

Results. All samples contained DNA from bacteria of the order *Enterobacterales*, which is explained by the selection of fecal samples from children with *K. pneumoniae* identified in preliminary testing. DNA of *Bifidobacterium* spp. was detected in 19 out of 21 fecal samples (90.4%), while DNA of *Bifidobacterium bifidum* was detected in 14 cases (66.6%), *Bifidobacterium animalis subsp* – in 11 (52.4%). DNA of *Enterococcus* spp. detected in 18 samples (85.7), *Staphylococcus* spp. – in 13 (61.9%), *Streptococcus* spp. – in 11 (52%), *Dialister* spp./*Alisonella* spp./*Megasphaera* spp./*Veillonella* spp. – in 9 (42.9%), *E. coli* – in 2 (9.5%). DNA of *Candida* spp. was isolated once *non-albicans*, *Methanobrevibacter* spp. *Lactobacillaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Clostridium perfringens* gr.

Conclusion. DNA detection of *Bifidobacterium* spp. and ESBL-producing *K. pneumoniae* indicates insufficient protection of the intestinal biotope by bifidobacteria from bacteria of the ESCAPE group, which may be due to the initial colonization of *K. pneumoniae*, followed by the addition of bifidobacteria. At the same time, the problem of preventing the spread of infectious agents associated with the provision of medical care and their colonization of non-sterile loci in the body of a newborn child at the inpatient stage of medical care remains unresolved and requires further study and development of effective measures.

бифидобактерий. Вместе с тем проблема профилактики распространения возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и колонизации ими нестерильных локусов организма новорождённого ребёнка на стационарном этапе оказания медицинской помощи остаётся нерешённой и требует дальнейшего изучения и разработки эффективных профилактических мероприятий.

Ключевые слова

Микробиоценоз кишечника, *K. pneumoniae*, недоношенные новорождённые дети.

Введение

Около 11% детей во всём мире рождаются недоношенными. Одновременное формирование структур стенки кишки и её микробная колонизация создаёт риск развития таких инфекционных осложнений, как неспецифический язвенный колит (НЯК), сепсис за счёт кишечной транслокации у новорождённых, родившихся на ранних сроках гестации [1].

Микробиом в целом, и у недоношенных детей в частности, является метаболически активным микробным сообществом. Массивная колонизация желудочно-кишечного тракта младенца разнообразными по спектру микроорганизмами происходит только после рождения. У детей, появившихся на свет с низкой и экстремально низкой массой, вероятно, существует повышенное системное воздействие продуктов микробного происхождения на иммунокомпетентные клетки из-за незрелого кишечного барьера, по сравнению с доношенными новорождёнными, что, возможно, приводит к повышенной чувствительности недоношенных детей к кишечному метаболиту [2].

Достижения в области параллельного массового секвенирования по 16s рибосомальной РНК позволили более подробно изучать микробиом кишечника и роль отдельных его представителей в поддержании здоровья и возникновении заболеваний человека [3].

В исследовании, проведённом в Китае, изучали связь между неонатальной желтухой и микробиомом мекония у 301 новорождённого, и было обнаружено, что высокая численность *Bifidobacterium pseudolongum* и альфа-разнообразие связаны с низким риском развития желтухи у новорождённых, рождённых путём кесарева сечения, а меконий содержит бактерии типов *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Cyanobacteria* и *Bacteroidetes* [4]. Стадии формирования бактериальной колонизации кишечного биотопа являются предметом иссле-

Keywords

Intestinal microbiocenosis, *K. pneumoniae*, premature newborns.

ований, продолжающихся в настоящее время. Дальнейшее изучение связей между составом микробиома кишечника в первые сутки жизни и здоровьем младенцев в будущем требуют поиска способов его коррекции для формирования здорового населения [5].

K. pneumoniae является типичным условно-патогенным представителем микробиоценоза кишечника с большим патогенным потенциалом, который может стать этиологическим агентом инфекционного процесса при реализации условий, характеризующих как микро-, так и макроорганизм. В то же время механизм трансформации *K. pneumoniae* от кишечного симбионта к патобионту остаётся не до конца изученным [6].

Внутривидовые субварианты штаммов обладают разными патогенетическими характеристиками, и их типирование позволит прогнозировать риск развития инфекционных осложнений. Установлено, что гипермукоидный резистентный к карбапенемам фенотип *K. pneumoniae* ST25 кроме реализации инвазивных процессов способен инфицировать эпителиальные клетки кишечника человека и вызывает умеренное воспаление [7].

Колонизация устойчивыми к антибактериальным препаратам штаммами условно-патогенных микроорганизмов нестерильных локусов пациентов педиатрических отделений, их родителей или сотрудников медицинских организаций – это отдельная проблема инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, так как формирование носительства способствует существованию дополнительных источников генетических детерминант антибиотикорезистентности. Деколонизация рассматривается как вариант подхода к снижению распространения антибиотикорезистентных инфекционных агентов во внутрибольничной среде, способы её проведения разнообразны, а проведение в практике является дискуссионным вопросом [8]. Активно ведётся поиск штаммов кандидатов для пробиотических

препаратов с выраженными антагонистическими свойствами, препятствующими адгезии и размножению бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Так, продемонстрирован профилактический эффект развития неспецифического язвенного энтероколита у недоношенных детей, рождённых в возрасте до 37 недель после перорального введения комбинации штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [9].

Целью настоящего исследования явилось изучение структуры микробиоценоза кишечника новорождённых детей, ассоциированной с БЛРС продуцирующими *Klebsiella pneumoniae* на этапе выхаживания в условиях стационара.

Материалы и методы

Исследовали пробы фекалий, полученных от 21 недоношенного новорождённого ребёнка, кишечник которых колонизирован БЛРС продуцирующими штаммами *K. pneumoniae*. Возраст детей составил от 3 до 58 суток (21,18±5).

Бактериологический метод исследования

В рамках проводимого локального еженедельного бактериологического мониторинга для идентификации энтеробактерий посев образцов биологического материала производился на дифференциально-диагностическую питательную среду Эндо (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Россия, г. Оболенск). Видовую идентификацию чистой культуры бактерий, определение устойчивости к антибиотикам и продукцию БЛРС микроорганизмов проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе VITEK 2 Compact (Bio Mérieux, Франция, входит в перечень оборудования ЦКП «Инновационный научно-лабораторный центр перинатальной и репродуктивной медицины» ФГБУ «Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России) по инструкции с использованием карт VITEK 2 GN и VITEK AST-N360.

Молекулярно-генетический метод исследования

Перед непосредственным выделением ДНК из образцов фекалий проводили обработку лизосимом с использованием наборов проба Л и НК плюс согласно инструкции производителя (ООО ДНК-технология, Россия).

ДНК *Akkermansia muciniphila*, *Alistipes* spp., *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium*

catenulatum subsp., *Bifidobacterium dentium*, *Bifidobacterium longum subsp. Infantis*, *Bifidobacterium longum subsp. Longum*, *Bifidobacterium* spp., *Butyrivimonas* spp., *Candida albicans*, *Candida* spp., *Clostridioides difficile*, *Clostridium difficile* gr., *Clostridium leptum* gr., *Clostridium perfringens* gr., *Coriobacteriia.*, *Desulfovibrio* spp., *E. coli*, *Dialister* spp.; *Alisonella* spp.; *Megasphaera* spp.; *Veillonella* spp., *Enterobacterales*, *Enterococcus* spp., *Erysipelotrichaceae*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Fusobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae*, *Lactococcus lactis*, *Methanobrevibacter* spp. *Parabacteroides* spp., *Peptoniphilaceae*, *Prevotella* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* spp., а также ген антибиотикорезистентности *mecA* определяли методом ПЦР с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с помощью диагностического набора «Энтерофлор Дети» (ДНК-технология, Россия).

Для детекции генетических детерминант резистентности ДНК бактериальных клеток *K. pneumoniae* выделяли из суточной культуры микроорганизмов с использованием набора «ПРОБА-НК». Обнаружение генов *tem*, *ctx-M-1*, *shv*; *oxa-40-like*, *oxa-48-like*, *oxa-23-like*, *oxa-51-like*, *imp*, *kpc*, *ges*, *ndm*, *vim* осуществляли с использованием диагностического набора «БакРезиста GLA» на детектирующем амплификаторе ДТ-48 (ДНК-технология, Россия).

Выявление генетических детерминант факторов вирулентности *K. pneumoniae*. Детектировали гены *kfu*, обеспечивающие конкурентоспособное поглощение и использование ионов железа, *fim* – синтез фимбрий для адгезии к субстратам, *uge* – продукцию компонентов клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Детекцию генов *uge* и *fim* осуществляли по ранее описанной методике [10]. Ген *kfu* детектировали с помощью пары праймеров 5'-GAAGTGACGCTGTTTCTGGC-3' и 5'-TTTCGTGTGGCCAGTGACTC-3'. Обнаружение продуктов амплификации проводили при использовании SYBR Green I в режиме реального времени. В состав смеси для амплификации входили 50 мкл реакционной смеси: 2,5×ПЦР буфер Б: KCl; ТрисHCl pH 8,8; 6,25 мМ MgCl, а также Syn-Taq ДНК-полимераза, глицерол, Твин 20; дезоксинуклеозидтрифосфаты, 5 мкл dd H₂O, по 1 мкл каждого из двух праймеров и 5 мкл ДНК. Режим амплификации: денатурация – 5 мин при 95°C, затем 35 циклов – 15 с при 94°C; последующий отжиг праймеров – при 60°C в течение 20 с; и заключительный этап элонгация, проводимый в течение 30 с при 72°C.

Результаты

Во всех образцах обнаружена ДНК бактерий порядка *Enterobacteriales*, что объясняется избирательным отбором в исследовательских целях образцов фекалий, при бактериологическом исследовании которых выделена *K. pneumoniae*. ДНК *Bifidobacterium* spp. обнаружена в 19 из 21 пробы фекалий, что составило 90,4%, при этом ДНК *Bifidobacterium bifidum* обнаружена в 14 случаях (66,6%), *Bifidobacterium animalis subsp* – в 11 (52,4%). ДНК *Enterococcus* spp. выявлена в 18 образцах (85,7%), *Staphylococcus* spp. – в 13 (61,9%), *Streptococcus* spp. – в 11 (52%), *Dialister* spp./*Allisonella* spp./*Megasphaera* spp./*Veillonella* spp. – в 9 (42,9%), *E. coli* – в 2 (9,5%).

Однократно выделены ДНК *Candida* spp. *non-albicans*, *Methanobrevibacter* spp. *Lactobacillaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Clostridium perfringens* gr.

В целом структура микробиоценоза детей соответствовала их возрасту [11].

В ходе проведённого исследования ни у одного ребёнка не обнаружена ДНК *Bacteroides* spp., *Lactococcus lactis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum subsp.*, *Parabacteroides* spp., *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium longum subsp. Longum*, *Butyrivibrio* spp., *Desulfovibrio* spp., *Coriobacteriia*, *Clostridium leptum* gr., *Candida albicans*, *Bifidobacterium catenulatum subsp.*, *Clostridioides difficile*, *Clostridium difficile* gr., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Bifidobacterium breve*, *Prevotella* spp., *Fusobacteriaceae*, *Peptoniphilaceae*, *Pseudomonas* spp., *Alistipes* spp., *Bifidobacterium dentium*, *Lachnospiraceae*, которые чаще колонизируют кишечный биотоп лиц более старшего возраста, что свидетельствует о начальном этапе формирования микробиоценоза кишечника.

Среди генов антибиотикорезистентности у всех штаммов *K. pneumoniae* детектированы *bla*CTX-M-1, *bla*SHV и в 44,4% случаев обнаружен *bla*TEM, генетически подтверждая фенотипически выявленную продукцию БЛРС.

Во всех исследуемых штаммах обнаружен ген *fim*, в 5 – детектирован ген *kfu* (23%) и в 7 – выявлен ген *uce* (33,3%).

Обращает на себя внимание факт ассоциации у трёх детей колонизации кишечника *K. pneumoniae* с генерализацией инфекционного процесса, вызванного идентичным видом микроорганизма. Следует отметить, что по фенотипическим признакам и генетическим детерминантам штаммы *K. pneumoniae*, выделенные из крови и из кишечника пациента, отличались у одного ребёнка из трёх. Это может

свидетельствовать о том, что учитывать результаты, полученные в ходе регулярного локального микробиологического мониторинга при назначении эмпирической антибиотикотерапии при ухудшении состояния новорождённого ребёнка и генерализации инфекционного процесса, можно лишь подтверждая эффективность выбранного антибактериального препарата антибиотикограммой, полученной при бактериологическом исследовании положительной гемокультуры.

Обсуждение

В связи с повышенным риском ухудшения состояния недоношенных детей, обусловленным изменением структуры микробиоценоза кишечника, исследования микробиома необходимы для понимания патогенетических механизмов и поиска новых подходов профилактики и лечения инфекционной патологии [5]. Использование полимеразной цепной реакции в оценке структуры микробиоценоза кишечника позволило детектировать ДНК как хорошо известных и выявляемых со времён появления бактериологических методов бифидобактерий, стафилококков, энтерококков, так и *Dialister*, *Allisonella*, *Megasphaera*, *Veillonella*, которые не могут быть культивированы с использованием стандартных, широко распространённых в бактериологических лабораториях методов, и их роль в формировании структуры микробиоценоза, метаболизма кишечника ещё не до конца изучена. *Bifidobacterium* spp. был одним из ключевых родов, присутствующих в кале недоношенных новорождённых детей на стационарном этапе выхаживания, что подтверждает возможность формирования микробиоценоза кишечника пациентов значимыми для нормального его функционирования штаммами. Бифидобактерии в кишечнике вырабатывают короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), в частности ацетата и бутирата [12]. Бутират, в свою очередь, является источником энергии для колоноцитов, укрепляет целостность эпителиального барьера стенки кишки и выполняет противовоспалительную функцию [13]. Вместе с тем отмечено, что в микробиоте кишечника недоношенных детей меньше видов *Bifidobacterium longum* по сравнению со здоровыми доношенными детьми, находящимися на грудном вскармливании [14]. Ранее было также опубликовано, что штаммы бифидобактерий проявляют антимикробную активность в отношении потенциально патогенных микроорганизмов в кишечнике младенцев [15,16]. Однако установленная в ходе настоящей

го исследования одновременная детекция ДНК *Bifidobacterium* spp. и БЛРС продуцирующих *K. pneumoniae* свидетельствует о недостаточной протекции кишечного биотопа бифидобактериями от таких проблемных бактерий, как, например, представителя группы ESCAPE. Это может быть обусловлено первоначальной колонизацией *K. pneumoniae* с последующим присоединением бифидобактерий. Поэтому вопрос о профилактике распространения возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и колонизации ими нестерильных локусов организма новорождённого ребёнка на стационарном этапе оказания медицинской помощи остаётся открытым.

Благоприятной как с клинической, так и с эпидемиологической точки зрения является ситуация, при которой не зафиксирована колонизация кишечного биотопа *Staphylococcus aureus*. Вместе с тем следует обратить внимание на то, что в структуре микробиоценоза недоношенных новорождённых, по результатам проведённого нами исследования, ДНК *Staphylococcus* spp. обнаружена в 61,9% случаев, что согласуется с данными опубликованных источников [17], при этом ген MEC, обеспечивающий резистентность группе антибактериальных препаратов, таких как цефокситин, амоксициллин клавуланат, цефалоспорины всех поколений, детектируется во всех

пробах, в которых выявлена ДНК стафилококков, что свидетельствует о колонизации кишечника новорождённых детей в условиях стационара метициллинрезистентными стафилококками и кумулировании в нестерильном кишечном биотопе генетических детерминант, обеспечивающих устойчивость к антибактериальным препаратам микроорганизмов.

Заключение

Таким образом, использование молекулярно-генетического метода как дополняющего бактериологические исследования оправдано для более подробной генетической и фенотипической характеристики выделенных микроорганизмов, что способствует глубокому изучению структуры микробиоценоза кишечника недоношенных новорождённых детей на стационарном этапе выхаживания. В образцах фекалий, в которых обнаружена БЛРС продуцирующая *K. pneumoniae*, ДНК *Bifidobacterium* spp. детектирована в 19 из 21 пробы фекалий (90,4%), при этом ДНК *Bifidobacterium bifidum* обнаружена в 14 случаях (66,6%), *Bifidobacterium animalis subsp* – в 11 (52,4%). ДНК *Enterococcus* spp. выявлена в 18 образцах (85,7%), *Staphylococcus* spp. – в 13 (61,9%), *Streptococcus* spp. – в 11 (52%), *Dialister* spp./*Alisonella* spp./*Megasphaera* spp./*Veillonella* spp. – в 9 (42,9%), *E. coli* – в 2 (9,5%).

Литература

1. Walls Castellanos M, Claud EC. The microbiome, guard or threat to infant health. *Trends Mol. Med.* 2021;27(12):1175–1186.
2. Healy DB, Ryan CA, Ross RP, et al. Clinical implications of preterm infant gut microbiome development. *Nat Microbiol.* 2022 Jan;7(1):22–33. doi:10.1038/s41564-021-01025-4.
3. Cuna A, Morowitz MJ, Ahmed I, et al. Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021 Apr 1;320(4):G411–G419. doi:10.1152/ajpgi.00399.2020.
4. Dong T, Chen T, White RA, et al. Meconium microbiome associates with the development of neonatal jaundice. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018 Sep 20;9(9):182. doi:10.1038/s41424-018-0048-x.
5. Klopp J, Ferretti P, Meyer CU, et al. Meconium Microbiome of Very Preterm Infants across Germany. *mSphere.* 2022 Feb 23;7(1):e0080821. doi:10.1128/msphere.00808-21.
6. Tsugawa H, Ohki T, Tsubaki S, et al. Gas6 ameliorates intestinal mucosal immunosenescence to prevent the translocation of a gut pathobiont, *Klebsiella pneumoniae*, to the liver. *PLoS Pathog.* 2023 Jun 8;19(6):e1011139. doi:10.1371/journal.ppat.1011139.
7. Dentice Maidana S, Elean M, Fukuyama K, et al. Hypermucoviscous Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* ST25 Infect Human Intestinal Epithelial Cells and Induce Moderate Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2023 May 15;24(10):8804. doi:10.3390/ijms24108804.
8. Johnson J, Akinboyo IC, Schaffzin JK. Infection Prevention in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol.* 2021 Jun;48(2):413–429. doi:10.1016/j.clp.2021.03.011.
9. Campos-Martinez AM, Expósito-Herrera J, Gonzalez-Bolívar M, et al. Evaluation of Risk and Preventive Factors for Necrotizing Enterocolitis in Premature Newborns. A Systematic Review of the Literature. *Front Pediatr.* 2022 May 17;10:874976. doi:10.3389/fped.2022.874976.
10. Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Фило-генетический анализ родства штаммов *Klebsiella pneumoniae* по генам *uge* и *fim*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020;97(6):556–563. doi:10.36233/0372-9311-2020-97-6-6.
11. Ворошилина Е.С., Москвина М.В., Кириллов М.Ю., и др. Фундаментальные основы современных подходов к оценке микробиоты кишечника детей. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2023; 11(3):47–59. doi:10.33029/2308-2402-2023-11-3-47-59.
12. Stuijvenberg GA, Burton JP, Bron PA, et al. Why Are Bifidobacteria Important for Infants? *Microorganisms.* 2022 Jan 25;10(2):278. doi:10.3390/microorganisms10020278. PMID: 35208736; PMCID: PMC8880231.
13. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 2011 Mar 28;17(12):1519–28. doi:10.3748/wjg.v17.i12.1519.
14. Wandro S, Osborne S, Enriquez C, et al. The Microbiome and Metabolome of Preterm Infant Stool Are Personalized and Not

Driven by Health Outcomes, Including Necrotizing Enterocolitis and Late-Onset Sepsis. *mSphere*. 2018 Jun 6;3(3):e00104-18. doi:10.1128/mSphere.00104-18.

15. Liévin V, Peiffer I, Hudault S, et al. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. *Gut*. 2000 Nov;47(5):646-52. doi:10.1136/gut.47.5.646.

16. Fukuda S, Toh H, Hase K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 2011 Jan 27;469(7331):543-547. doi:10.1038/nature09646.

17. Tauchi H, Yahagi K, Yamauchi T, et al. Gut microbiota development of preterm infants hospitalised in intensive care units. *Benef Microbes*. 2019 Jul 10;10(6):641-651. doi:10.3920/BM2019.0003.

Сведения об авторах

Устюжанин Александр Владимирович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 620028 г. Екатеринбург, ул. Репина, д.1. E-mail: ust103@yandex.ru. ORCID 0000-0001-8521-7652.

Чистякова Гузель Нуховна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Екатеринбург, ул. Репина 1. E-mail: chistyakovagn@niiomm.ru. ORCID 0000-0002-0852-6766.

Ремизова Ирина Ивановна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Екатеринбург, ул. Репина 1. E-mail: Remizovall@yandex.ru. ORCID 0000-0002-4238-4642.

Маханек Анна Алексеевна – младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Екатеринбург, ул. Репина 1. E-mail: makhanechek@bk.ru. ORCID 0000-0002-2834-6754.

Поступила 17.07.2024.