

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ КРОВИ И sIgA У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ, КИШЕЧНИК КОТОРЫХ КОЛОНИЗИРОВАН *K. PNEUMONIA*

Чистякова Г.Н.¹, Ремизова И.И.¹, Маханек А.А.,¹ Устюжанин А.В.¹

¹ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, e-mail: omm@niiomm.ru

С целью оценки клинического состояния и функциональной активности моноцитов крови и секреторного IgA проведено обследование 41 недоношенного ребенка, из них: 25 детей с колонизацией кишечника *K. pneumoniae* (1-я группа) и 16 новорожденных, в кишечнике которых не выявлена *K. pneumoniae* (2-я группа). В результате проведенных исследований у детей 1-й группы установлено статистически значимое снижение уровня экспрессии активированных моноцитов (CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+CD11b+, CD14+HLA-DR+), как при рождении, так и по достижении постконцептуального возраста 37–40 недель. Определено низкое содержание sIgA в копрофильтратах на протяжении первых 17 суток жизни. Со стороны органов желудочно-кишечного тракта у детей с *K. pneumoniae* чаще наблюдались метеоризм (84,0% против 37,5%, $p=0,006$), срыгивания (44% против 12,5%, $p=0,045$). В 4,4 раза чаще, но без достоверных различий, регистрировался жидкий стул (28% против 6,3%), в 2,2 раза – трудности с расширением энтерального объема питания (28% против 12,5%). В 72% случаев дети были выписаны домой с сохранением колонизации кишечника *K. pneumoniae* длительностью до 22 (16,25–29,25) суток. При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые взаимосвязи концентрации sIgA с клиническими симптомами нарушения микрофлоры кишечника (срыгивания – $r=-0,54$, $p=0,0003$; застой – $r=-0,36$, $p=0,017$; жидкий стул – $r=-0,30$, $p=0,044$), первичной колонизацией *K. pneumoniae* на 7–10-е и 14–17-е сутки жизни ($r=-0,31$, $p=0,039$ и $r=0,37$, $p=0,017$). Кроме того, определены взаимосвязи между концентрацией данного иммуноглобулина на 7-е сутки и в ПКВ со способом вскармливания: отрицательные – с искусственным и смешанным ($r=-0,30$, $p=0,047$ и $r=-0,45$, $p=0,011$), положительные – с грудным ($r=0,42$, $p=0,019$). Таким образом, снижение функциональной активности моноцитов и недостаточность продукции sIgA в неонатальном периоде обуславливают повышение чувствительности детей к инфекционно-воспалительным заболеваниям, а также их склонность к развитию бактериальных осложнений.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, *K. pneumoniae*, функциональная активность моноцитов, sIgA.

CLINICAL CHARACTERISTICS AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF BLOOD MONOCYTES AND sIgA IN PREMATURE NEWBORNS WHOSE INTESTINES ARE COLONIZED BY *K. PNEUMONIA*

Chistyakova G.N.¹, Remizova I.I.¹, Ustyuzhanin A.V.¹, Makhanek A.A.¹

¹ Federal State Budgetary Institution "Ural Research Institute for Maternal and Child Care " of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, e-mail: omm@niiomm.ru

In order to assess the clinical state and functional activity of blood monocytes and secretory IgA, 41 premature infants were examined, of which: 25 children with intestinal colonization of *K. pneumoniae* (Group 1) and 16 newborns, in whose intestines *K. pneumoniae* was not detected (2 i group). As a result of the studies in children of the 1st group, a statistically significant decrease in the expression level of activated monocytes (CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+CD11b+, CD14+HLA-DR+) was found, both at birth and upon reaching the postconceptual age of 37–40 weeks. Low content of sIgA in coprofiltrates during the first 17 days of life. On the part of the gastrointestinal tract, children with *K. pneumoniae* were more likely to experience flatulence (84.0% vs. 37.5%, $p=0.006$), regurgitation (44% vs. 12.5%, $p=0.045$). Loose stools were recorded 4.4 times more often, but without significant differences (28% vs. 6.3%), 2.2 times more difficult to expand the enteral volume of nutrition (28% vs. 12.5%). In 72% of cases, children were discharged home with *K. pneumoniae*, with the duration of pathogen colonization up to 22 (16.25–29.25) days. When conducting a correlation analysis, statistically significant relationships were established between the concentration of sIgA and clinical symptoms of intestinal microflora disorders (regurgitation – $r=-0.54$, $p=0.0003$; congestion - $r=-0.36$, $p=0.017$; loose stools – $r=-0.30$, $p=0.044$), primary colonization of *K. Pneumoniae* on days 7–10 and 14–17 of life ($r=-0.31$, $p=0.039$ and $r=0.37$, $p=0.017$). In addition, the relationship between the concentration of this immunoglobulin on the 7th day and in PCV with the method of feeding was determined: negative with artificial and mixed ($r=-0.30$, $p=0.047$ and $r=-0.45$, $p=0.011$), positive with infants ($r=0.42$, $p=0.019$). Thus, a decrease in the functional activity of monocytes and insufficient

production of sIgA in the neonatal period cause an increase in the sensitivity of children to infectious and inflammatory diseases, as well as their tendency to develop bacterial complications.

Keywords: premature newborns, *K. Pneumoniae*, functional activity of monocytes, sIgA.

Инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) новорожденных являются актуальной проблемой в перинатальной медицине. В структуре заболеваемости ИВЗ занимают третье место (10,6%) и имеют тенденцию к постоянному росту [1, 2].

Для развития инфекционного процесса необходим этиологический фактор, который может быть представлен бактериями, вирусами, простейшими, грибами или их ассоциациями [3].

В момент инфицирования у недоношенного ребенка отсутствуют представители нормального микробиоценоза, которые обладают антагонистическими свойствами в отношении условно-патогенных микроорганизмов [4]. Следовательно, одной из значимых проблем в неонатологии является формирование микробиоты в периоде новорожденности, хотя некоторые изменения микробного пейзажа происходят на протяжении всей жизни человека.

K. pneumoniae часто колонизирует кишечник детей и взрослых без клинических и лабораторных признаков микробного воспаления, в то же время указанный вид бактерий может быть оппортунистическим этиологическим агентом пневмонии, абсцесса, бактериемии, инфекции мочевыводящих путей, неонатального сепсиса. Глобальное распространение в госпитальной среде, множественная устойчивость к антимикробным средствам, высокие адаптивные свойства, существование гипервирулентных клонов определяют безусловную актуальность изучения указанного микроорганизма [5]

Согласно данным литературы, одни авторы считают, что при обнаружении *K. pneumoniae* в кишечном локусе у новорожденных детей необходимо назначение антибактериальных препаратов или бактериофагов [6, 7, 8]. Ряд других исследователей демонстрируют, что только в 30% случаев *K. pneumoniae* приводит к развитию системных воспалительных заболеваний (таких как сепсис, вентикулит, пневмония, инфекция мочевыделительной системы) у недоношенных детей, а у 60,5% новорожденных при выписке из стационара не наступает эрадикация *K. pneumoniae*, и носительство данного микроорганизма сохраняется в течение 1,5–5 лет без развития инфекционного процесса [9, 10].

Механизмы реализации инфекционного процесса в неонатальном периоде имеют ряд особенностей. Недоношенные новорожденные обладают сниженной иммунологической реактивностью [11]. Это обстоятельство, а также наличие множества факторов риска (длительное пребывание на инвазивной респираторной поддержке, продолжительная

антибактериальная терапия и ее многократная ротация, особенности госпитальной флоры, инвазивные манипуляции) вносят существенный вклад в развитие инфекционной патологии у детей, родившихся преждевременно [12]. Таким образом, колонизация кишечника *K. pneumoniae* не всегда приводит к реализации ИВЗ, и вопрос о причинах развития инфекции штаммами, колонизирующими кишечник, остается открытым.

Цель исследования: оценить клиническое состояние и функциональную активность моноцитов крови и секреторного IgA у недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae*.

Материал и методы исследования. Проведено проспективное сравнительное когортное обследование 41 недоношенного ребенка, рожденных в сроке 28–32 недели гестации, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии.

В зависимости от выявления *K. pneumoniae* при бактериологическом исследовании фекалий новорожденные были подразделены на группы. В 1-ю, основную, группу включены дети, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* (n=25); 2-ю группу (группу сравнения) составили новорожденные, в кишечнике которых не обнаружена *K. pneumoniae* (n=16).

У всех матерей было получено добровольное информированное согласие на обработку персональных данных, обследование и лечение ребенка, забор биологических материалов, необходимых для исследования.

Бактериологический посев кала с определением антибиотикочувствительности проводился в возрасте 7–10-х, 14–17-х, 21–24-х, 28–31-х суток жизни и перед выпиской. Иммунологические исследования на системном уровне проводили при рождении (пуповинная кровь) и по достижении постконцептуального возраста (ПКВ) 37–40 недели (периферическая кровь), на локальном – на 7–10-е, 14–17-е, 21–24-е сутки.

Имунофенотипирование моноцитов в пуповинной и периферической крови методом проточной цитометрии проводили при рождении и по достижении ПКВ 37–40 недели с использованием анализатора «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (Германия) и наборов того же производителя. Определяли процентное и абсолютное количество моноцитов с оценкой уровня экспрессии рецепторов активации CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+HLA-DR+, CD14+CD11b+. Количественное определение sIgA в копрофильтратах новорожденных оценивали на 7–10-е, 14–17-е и 21–24-е сутки жизни методом иммуноферментного анализа при использовании тест-систем «Immundiagnostik» (Германия).

Статистические методы. При статистической обработке данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0, IBM SPSS Statistics 22, Microsoft Excel 7.0 для Windows 98. Результаты исследования представляли в абсолютных и относительных значениях для качественных признаков; для количественных непараметрических – медианы (Me) и

квартилей (Q25-Q75), параметрических – среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Уровень статистической значимости (p) принимали равным или менее 0,05 (критерий Манна–Уитни).

Результаты исследования и их обсуждение

Гестационный возраст и масса тела в группах новорожденных не отличались и составляли $30,6 \pm 1,12$ и $30,31 \pm 1,33$ недели, $1352 \pm 232,07$ и $1380,62 \pm 232,01$ г ($p > 0,05$ в обоих случаях) соответственно. При оценке клинического состояния детей по шкале Апгар на 1-й ($4,96 \pm 1,17$ и $4,87 \pm 1,20$ балла, $p > 0,05$) и 5-й минутах ($6,56 \pm 0,58$ и $6,43 \pm 0,72$ балла, $p > 0,05$) жизни значимых различий не выявлено. Полученные результаты, согласно МКБ-10, соответствовали признакам средней и умеренной асфиксии при рождении (4–7 баллов по шкале Апгар в конце 1-й минуты жизни). Асфиксия тяжелой степени наблюдалась в единичных случаях и составляла 18,75% и 8,0% в 1-й и 2-й группах ($p > 0,05$), что потребовало проведения респираторной поддержки методом ИВЛ в 44% и 56,3% случаев соответственно.

После стабилизации состояния в условиях операционно-родового блока все новорожденные были транспортированы в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) для дальнейшего лечения и выхаживания с охранительным режимом. У большинства детей во всех исследуемых группах при поступлении в ОРИТН в 1-е сутки жизни наблюдалось тяжелое состояние. Очень тяжелое состояние регистрировалось в 1-й и 2-й группах у каждого шестого и восьмого ребенка соответственно. Тяжесть состояния новорожденных детей была обусловлена наличием дыхательных нарушений на фоне синдрома дыхательных расстройств, неврологической симптоматики после перенесенной гипоксии, недоношенности, угрозы развития внутриутробного инфекционного процесса.

К моменту выписки из стационара у недоношенных детей регистрировалась сочетанная патология (табл. 1).

Таблица 1

Структура заболеваемости у недоношенных новорожденных перед выпиской

Нозологическая форма	Дети гестационного возраста от 28 до 32 недель			
	с <i>K. pneumoniae</i> (1-я группа, n=25)		без <i>K. pneumoniae</i> (2-я группа, n=16)	
	абс	%	абс	%
Бактериальный сепсис новорожденного (поздний) (вызванный <i>K. pneumoniae</i>)	2	8,0	0	0
Анемия недоношенных	17	68,0	11	68,8
Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС различной степени тяжести	6	24	4	25
Ишемически-гипоксическое поражение ЦНС различной степени	19	76	12	75

тяжести				
Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде МКБ-10 P27.1	5	20,0	5	31,3
Пролиферативная ретинопатия различной стадии	22	88,0	13	81,3
Синдром нарушения микрофлоры кишечника	21	84,0*	9	56,2

Примечание. Общее количество наблюдений не соответствует 100% вследствие выявления нескольких патологических признаков у одного и того же ребенка. * $p=0,05$.

Статистически значимых различий в структуре заболеваний не выявлено, за исключением синдрома нарушения микрофлоры кишечника, который у детей с *K. pneumoniae* диагностировался в 1,5 раза чаще.

Со стороны органов желудочно-кишечного тракта у всех недоношенных детей в большинстве случаев наблюдались метеоризм, чаще у детей с *K. pneumoniae* (84,0% против 37,5% в группе сравнения, $p=0,006$), срыгивания (44% против 12,5%, $p=0,045$). В 4,4 раза чаще, но без достоверных различий, регистрировался жидкий стул (28% против 6,3%), в 2,2 раза – трудности с расширением энтерального объема (28% против 12,5%).

При бактериологическом исследовании фекалий новорожденных было установлено, что первичная колонизация кишечника *K. pneumoniae* более чем у половины детей регистрировалась на 7–17-е сутки жизни (на 7–10-е сутки – 20%, 14–17-е сутки – 36%), на 21–24-е сутки жизни этот показатель составил 24%, на 28–31-е сутки – 16%. У одного (4,0%) недоношенного ребенка колонизация толстой кишки обнаружена в возрасте 82 суток жизни. В среднем частота выделения данного микроорганизма из фекалий недоношенных соответствовала $20,28 \pm 14,59$ суткам. В 93,3% случаев количество *K. pneumoniae* превышало 10^5 КОЕ/г. В 52% случаев колонизация *K. pneumoniae* происходила на фоне отсутствия микроорганизмов. В 72% случаев дети были выписаны домой с *K. pneumoniae* в кишечнике, с длительностью колонизации микроорганизма до 22 (16,25–29,25) суток, а в 28% наблюдений – с отрицательным результатом. Необходимо отметить, что полная элиминация патогена из кишечника за счет применения антибиотиков отмечалась только в 12% случаев, а в 16% – при вытеснении другой микрофлорой. Эрадикация *K. pneumoniae* регистрировалась на 11-е (8,5–19) сутки.

Основополагающим фактором защиты от присоединения бактериальных осложнений в периоде новорожденности является врожденный иммунитет.

Результаты исследований показателей врожденного иммунитета представлены в таблице 2.

Уровень экспрессии маркеров активации моноцитов в пуповинной крови и периферической крови недоношенных детей, Ме (P25-P75)

Показатели	1-е сутки жизни (пуповинная кровь)		По достижении ПКВ 37–40 недель (периферическая кровь)	
	Дети с <i>K.pneumoniae</i> (1-я группа, n=25)	Дети без <i>K. pneumoniae</i> (2-я группа, n=16)	Дети с <i>K.pneumoniae</i> (1-я группа, n=25)	Дети без <i>K. pneumoniae</i> (2-я группа, n=16)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,5 (4,65–6,0)*	6,77 (5,0–10,15)	6,4 (4,93–6,6)	7,0 (5,09–7,63)
Моноциты, %	12,0 (11,6–15,0)	11,5,0 (9,3–12,8)	9,0 (7,0–10,0)	11,5 (8,0–14,0)
CD14+CD282+, %	58,0 (41,0–70,0)*	64,5 (53,3–75,3)	63,0 (33,0–78,0)#	78,0 (69,0–86,0)
CD14+CD284+, %	45,0 (33,0–55,0)*	52,0 (50,0–76,0)	40,0 (27,0–45,0)#	51,5 (40,5–62,0)
CD14+CD11b+, %	57,0 (34,0–63,0)*	61,0 (44,0–76,0)	66,0 (62,0–80,0)#	77,0 (71,0–83,0)
CD14+HLA-DR+, %	58,0 (46,0–62,0)*	66,0 (58,0–70,0)	65,0 (63,0–78,0)#	83,0 (74,5–86,5)

Примечание: * $p < 0,05$ – уровень статистической значимости различий у детей с колонизацией и без колонизации кишечника *K. pneumoniae* на 1-е сутки жизни, # $p < 0,05$ – в ПКВ 37–40 недель.

При обследовании пуповинной крови у недоношенных детей, кишечник которых впоследствии был колонизирован *K. pneumoniae*, отмечалось снижение абсолютного количества лейкоцитов. Относительное число моноцитов между группами детей статистически значимо не отличалось.

Антиген дифференцировки моноцитов CD14 является высокоаффинным рецептором для липополисахаридов (LPS) клеточной стенки бактерий, который, взаимодействуя с толл-подобными рецепторами (TLRs –Toll-like receptor), активирует клеточный иммунный ответ на липопротеины [13].

В результате проведенного исследования у детей, впоследствии колонизированных *K. pneumoniae*, установлено статистически значимое снижение уровня экспрессии активированных моноцитов TLR-2 (CD14+CD282+) и TLR-4 (CD14+CD284+) в пуповинной крови, что свидетельствовало о нарушении механизмов распознавания как бактериальных, так и вирусных патогенов. Уменьшение количества клеток с фенотипом CD14+CD11b+ и CD14+HLA-DR+ указывало на нарушение адгезивной и антигенпрезентирующей функции. Выявленные изменения в показателях врожденного иммунитета сохранялись у недоношенных детей с *K. pneumoniae* до ПКВ 37–40 недель.

Степень защиты от бактериальных и вирусных инфекций желудочно-кишечного тракта зависит от содержания sIgA, основная функция которого заключается в нейтрализации токсинов и вирусов, а повышенная или сниженная продукция указывает на развитие

инфекционного процесса [14]. Проведенные исследования показали снижение уровня sIgA у всех детей основной группы на 1-е и 14–17-е сутки жизни (табл. 3).

Таблица 3

Содержание sIgA в копрофильтах у детей с *K. pneumoniae* в динамике периода исследования

Сутки жизни	Дети с <i>K.pneumoniae</i> (1-я группа, n=25)	Дети без <i>K.pneumoniae</i> (2-я группа, n=16)	Уровень статистической значимости (p) между группами
	sIgA г/л		
1-е	0,95 (0,89–1,72)	3,49 (2,36–4,66)	p ₁₋₃ =0,007
14–17 -е	7,35 (2,75–9,3)	14,9 (7,69–18,78)	p ₁₋₃ =0,0003
21–24-е	9,75 (8,6–17,50)	13,3 (9,63–18,7)	p ₁₋₃ =0,35

В динамике периода адаптации концентрация sIgA к 14–17-м суткам достоверно возрасала, однако оставалась достоверно ниже аналогичных показателей группы сравнения, что может обуславливать повышенную восприимчивость новорожденных к инфекционным патогенам. К завершению неонатального периода уровень sIgA в копрофильтрах во всех группах детей был сопоставим.

При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые взаимосвязи концентрации sIgA с клиническими симптомами нарушения микрофлоры кишечника, первичной колонизацией *K. pneumoniae* и грудным вскармливанием. У детей 1-й группы низкий уровень sIgA в копрофильтрах на 7–10-е сутки жизни коррелировал с клиническими симптомами нарушения микрофлоры кишечника (срыгивания – $r=-0,54$, $p=0,0003$; застои – $r=-0,36$, $p=0,017$; жидкий стул – $r=-0,30$, $p=0,044$). К завершению раннего неонатального периода выявлены корреляции sIgA со сроками первичной колонизации кишечника *K. pneumoniae* на 7–10-е и 14–17-е сутки жизни ($r=-0,31$, $p=0,039$ и $r=0,37$, $p=0,017$). Кроме того, определены взаимосвязи между концентрацией данного иммуноглобулина на 7-е сутки и в ПКВ со способом вскармливания: отрицательные – с искусственным и смешанным ($r=-0,30$, $p=0,047$ и $r=-0,45$, $p=0,011$), положительные – с грудным ($r=0,42$, $p=0,019$).

Необходимо отметить, что некоторые показатели врожденного иммунитета, в частности CD14+CD282+ и CD14+HLA-DR+, у детей с отрицательным результатом на *K. pneumoniae* по достижении ПКВ 37–40 недель достигали значений группы сравнения (88 (84–89) против 78 (68–86)% и 87 (83–88) против 83(74,5–86,5)%) ($p>0,05$ во всех случаях).

Заключение

Таким образом, снижение функциональной активности моноцитов и недостаточность продукции sIgA в неонатальном периоде обуславливают повышение чувствительности детей

к инфекционно-воспалительным заболеваниям, а также их склонность к развитию бактериальных осложнений. Определение в раннем неонатальном периоде активированных моноцитов и sIgA может служить дополнительным критерием риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* и реализации клебсилезной инфекции в последующие периоды жизни ребенка, что дает возможность предотвратить развитие инфекционного процесса.

Список литературы

1. Бердиярова Г.С. Анохина С.Г. Абентаева Б.А., Джумабеков Т.А. Анализ мониторинга критических состояний в неонатологии // Вестник АГИУВ. 2018. № 3. С. 21-25.
2. Куклина Л.В., Кравченко Е.Н. Кривчик Г.В. Роль инфекционного фактора в формировании задержки роста плода и исходы гестации // Мать и дитя в Кузбассе 2020. № 2 (81). С. 20-25.
3. Косенкова Е.Г. Лысенко И.М. Журавлева Л.М. Инфекции специфичные для перинатального периода (внутриутробные инфекции): распространенность, этиопатогенез и диагностика // Охрана материнства и детства. 2011. № 2 (18). С. 18-25.
4. Ткаченко А.К. Марочкина Е.М. К понятию «Внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция // Гродненский государственный медицинский университет. 2017. № 1. С. 103-107.
5. Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. Филогенетический анализ родства штаммов *Klebsiella pneumoniae* по генам *uge* и *fim* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. № 6. С. 556-563.
6. Amare A., Eshetie S., Kasew D., Moges F. High prevalence of fecal carriage of Extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae among food handlers at the University of Gondar, Northwest Ethiopia // PLoS One. 2022. Vol. 17. Is. 3. P. e0264818. DOI: 10.1371/journal.pone.0264818.
7. Borghesi A., Stronati M. Superbugs and antibiotics in the newborn // J. Pediatr Neonat Individual Med. 2015. Vol. 4. Is. 2. P. e040253 DOI: 10.7363/040253.
8. Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Григорьева Т.В., Васильев И.Ю., Герасимова Е.С., Леонтьева Н.С. Антибиотикорезистентность кишечных штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных у новорожденных детей в родильном доме // Практическая медицина. 2020. Т. 18. № 6. С. 128-132.
9. Akturk H. Sutcu M. Somer A. Aydın D. Cihan R. Ozdemir A. Coban A. Ince Z. Citak A. Salman A. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in pediatric and neonatal intensive care

units: risk factors for progression to infection // *Braz J. InfectDis.* 2016. Vol. 20. Is. 2. P. 134-140. Doi: 10.1016/j.bjid.2015.12.004.

10. Nordberg V., Jonsson K., Giske C.G., Iversen A., Aspevall O., Jonsson B., Camporeale A., Norman M., Navér L. Neonatal intestinal colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae-a 5-year follow-up study // *Clin Microbiol Infect.* 2018. Vol. 24. Is. 9. P. 1004-1009. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.12.028.

11. Кирюшин В.А., Котелевец Е.П. Гигиенические и эпидемиологические аспекты работы современных родовспомогательных учреждений // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2013. № 2. С. 71-78.

12. Кирюшин В.А., Котелевец Е.П. Гигиенические и эпидемиологические аспекты работы современных родовспомогательных учреждений // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2013. № 2. С. 71-78.

13. Koga K., Aldo P.B., Mor G.J. Toll-like receptors and pregnancy: trophoblast as modulators of the immune response // *Obstet. Gynaecol. Res.* 2009. Vol. 35. Is. 2. P. 191-202.

14. Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Шакирова К.П., Рюмин В.Е. Становление микробиоценоза и локального иммунитета кишечника детей с экстремально низкой массой тела, сформировавших бронхолегочную дисплазию // *Тенденции развития науки и образования.* 2020 г. № 67. Ч. 1. Изд. НИЦ «Л-Журнал». С. 121-126. DOI: 10.18411/lj-11-2020-31.