

УДК 616.34-022-036.11-008.87-053.3+579.253.4+616.9

DOI: 10.56871/CmN-W.2023.43.34.003

КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА КАК ФАКТОРЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ОБЗОР)

© Наталья Васильевна Гончар^{1,2}, Наталья Викторовна Скрипченко^{1,3},
Алена Константиновна Коперсак¹

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Наталья Васильевна Гончар — д.м.н, профессор, и.о. руководителя отдела кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА России; ведущий научный сотрудник. E-mail: nvgonchar@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-5938-2934 SPIN: 9931-7939

Для цитирования: Гончар Н.В., Скрипченко Н.В., Коперсак А.К. Колонизационная резистентность и микробиота кишечника как факторы противодействия развитию кишечных инфекций (обзор) // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 4. С. 25–38. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.43.34.003>

Поступила: 04.09.2023

Одобрена: 09.10.2023

Принята к печати: 11.12.2023

Резюме. При сохраняющейся тенденции роста заболеваемости детей острыми кишечными инфекциями в раннем детском возрасте в последние годы сохраняется значение бактериальных возбудителей условно-патогенной природы. Вопросы этиологической и эпидемиологической значимости условно-патогенных энтеробактерий у детей, не имеющих признаков иммунодефицита, остаются нерешенными. Существует множество уровней защиты организма человека от патогенов, которые реализуются за счет прямых механизмов взаимодействия между микробами и косвенных механизмов, опосредованных стимуляцией иммунной системы слизистой оболочки индигенными представителями микробиоты. Бактериоцины комменсальных бактерий могут ингибировать патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, участвуя в формировании структуры микробиоты желудочно-кишечного тракта. Колонизационная резистентность слизистых оболочек кишечника и колонизационная активность микробов представляют собой прямо противоположные, но взаимосвязанные процессы. Условно-патогенные энтеробактерии приобретают свойства патогенности и становятся опасными возбудителями инфекционных диарей при определенных условиях, которые создаются при изменении свойств среды. Микробиота кишечника в зависимости от своего состояния активно участвует в предотвращении, но иногда и в провоцировании диарейных заболеваний. В настоящее время среди условно-патогенных возбудителей кишечных инфекций внебольничного происхождения у детей первых трех лет жизни лидирующая роль принадлежит *Klebsiella pneumoniae*.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции; условно-патогенные энтеробактерии; ранний детский возраст; колонизационная резистентность кишечника; микробиота; *Klebsiella pneumoniae*.

COLONIZATION RESISTANCE AND INTESTINAL MICROBIOTA AS FACTORS OF COUNTERACTION TO THE DEVELOPMENT OF INTESTINAL INFECTIONS (REVIEW)

© Natalia V. Gonchar^{1,2}, Natalia V. Skripchenko^{1,3}, Alena K. Kopersak¹

¹ Children's Scientific-Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. Professor Popov str., 9, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Natalia V. Gonchar — Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Head of the Research Department of Intestinal Infections of the Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; Leading Researcher. E-mail: nvgonchar@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-5938-2934 SPIN: 9931-7939

For citation: Gonchar NV, Skripchenko NV, Kopersak AK. Colonization resistance and intestinal microbiota as factors of counteraction to the development of intestinal infections (review). Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(4):25-38. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.43.34.003>

Received: 04.09.2023

Revised: 09.10.2023

Accepted: 11.12.2023

Abstract. With the continuing trend of an increase in the incidence of acute intestinal infections in children in early childhood in recent years, the importance of bacterial pathogens of a conditionally pathogenic nature has remained. The issues of etiological and epidemiological significance of conditionally pathogenic enterobacteria in children without signs of immunodeficiency remain unresolved. There are many levels of protection of the human body from pathogens, which are realized through direct mechanisms of interaction between microbes, and indirect mechanisms mediated by stimulation of the immune system of the mucous membrane by indigenous representatives of the microbiota. Bacteriocins of commensal bacteria can inhibit pathogenic and opportunistic microorganisms, participating in the formation of the structure of the microbiota of the gastrointestinal tract. Colonization resistance of intestinal mucous membranes and colonization activity of microbes are directly opposite, but interrelated processes. Conditionally pathogenic enterobacteria acquire pathogenicity properties and become dangerous pathogens of infectious diarrhea under certain conditions that are created when the properties of the environment change. The intestinal microbiota, depending on its condition, is actively involved in the prevention, but sometimes also in provoking diarrheal diseases. Currently, *Klebsiella pneumoniae* plays a leading role among the opportunistic pathogens of intestinal infections of community-acquired origin in children of the first three years of life.

Key words: *acute intestinal infections; opportunistic enterobacteria; early childhood; colonization resistance of the intestine; microbiota; Klebsiella pneumoniae.*

ВВЕДЕНИЕ

При сохраняющейся тенденции роста заболеваемости населения Российской Федерации острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в последние 10–20 лет [1, 2], высокой эпидемической значимости вирусных диарей у детей [3, 4], отчетливом снижении заболеваемости детей шигеллезом сохраняется значение ОКИ условно-патогенной этиологии [5]. Высокая доля ОКИ, ассоциированных с условно-патогенными представителями микробиоты (доля ОКИ установленной бактериальной этиологии без уточнения патогена в сумме ОКИ), отмечается в Астраханской области (81,2%), Республике Крым (62,7%), Волгоградской области (59,4%), Республике Тыва (53,3%) (среднее значение по стране — 12,8%), что может свидетельствовать о недостаточном уровне внедрения современных методов лабораторной этиологической диагностики [1, 6].

Микробиота у лиц со сниженной иммунологической реактивностью находится в состоянии дисбиоза, при котором возможна замена биопленок индигенных микробов на полимикробные биопленки условно-патогенных микроорганизмов, защищающих их от воздействия врожденного иммунитета. В результате формируется локальный инфекционный процесс, который при определенных условиях может перейти в генерализованную форму путем интестинальной транслокации микроорганизмов и их токсинов в лимфатическое и кровеносное русла [7, 8].

В настоящее время вопросы этиологической и эпидемиологической значимости условно-патогенных энтеробактерий при ОКИ у пациентов детского

возраста, не имеющих признаков иммунодефицита, все еще остаются нерешенными.

МЕХАНИЗМЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ УСТОЙЧИВОСТЬ К КОЛОНИЗАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА

Интегративную функцию кишечника по защите организма от патогенов и их транслокации в другие биотопы связывают с колонизационной резистентностью, ассоциированной с микробно-тканевым комплексом — эволюционно сложившимся полифункциональным объединением, состоящим из микробиоты пристеночной зоны слизистой оболочки и подлежащих тканевых структур [9].

«Устойчивость к колонизации» связана со стабильной и разнообразной микробиотой в тандеме с отсутствием воспаления и включает специфические взаимодействия между иммунной системой слизистых оболочек и комменсальными микробами [10]. Во все периоды жизни эффективность колонизационной резистентности определяется оптимальным количественным и качественным составом микробиоты [11].

Формирование кишечной микробиоты начинается во внутриутробном периоде; в онтогенезе представляет собой длительный мультифакторный процесс, нарушение которого чревато развитием различных патологических состояний [12]. Становление микробиоты продолжается до 7-летнего возраста ребенка, состав контролируется специфическими (иммунными) и неспецифическими механизмами [13]. Микробиота кишечника, являясь

наиболее автономным и стабильным микробным сообществом, доминирует в количественном и функциональном отношении по сравнению с таковой в других биотопах и поддерживает необходимый уровень иммунологической реактивности организма. Максимальное количество бактериальных клеток (около 10^{14}) обитает в толстой кишке, что в десятки раз превышает общее количество клеток организма человека. Всего в пищеварительном тракте обитает от 400 до 1500 видов микробов, а общий геном бактерий насчитывает около 3 млн генов, в 150 раз превышая размер генома макроорганизма [13, 14]. Функциональная направленность и плотность индигенной микробиоты неравнозначна в верхних и нижних отделах пищеварительного тракта [15]. В проксимальных отделах толстой кишки обитают микробы, прикрепленные к кишечному химусу, в поперечно-ободочном отделе — планктонные бактерии, в дистальных отделах — бактерии, связанные со слизистой оболочкой [16]. Основными метаболитами микробиома кишечника, действующими на локальном уровне и на периферии, служат образующиеся при ферментации пищевых волокон короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), вызывая иммунные, эндокринные и нейронные реакции благодаря многочисленным рецепторам SCFAs [17–19].

Устойчивость к колонизации бактериальными патогенами является одной из наиболее очевидных функций микробиоты кишечника человека [20]. Нарушения в составе микробиоты снижают колонизационную резистентность и повышают восприимчивость организма к кишечной инфекции. Тонкие механизмы, обеспечивающие устойчивость к колонизации слизистой оболочки кишечника даже достаточно известными и распространенными патогенами, остаются малоизученными. На экспериментальной модели коли-инфекции у поросят, обусловленной энтеротоксигенными штаммами (ETEC), методами метагеномики и секвенирования 16S рРНК было показано, что в микробиоте фекалий у особей с развившейся диареей, по сравнению с особями, резистентными к данной инфекции, соотношение *Bacteroides/Firmicutes* (B/F) было достоверно ниже (рис. 1). В тощей кишке при диарее у поросят выявлялся повышенный процент *Lactococcus* (принадлежащих к *Firmicutes*), а в фекалиях — пониженный процент *Prevotella* (принадлежащих к *Bacteroides*) и повышенный процент *Escherichia-Shigella*. Однако определить роль *Lactococcus* и *Prevotella* в патогенезе диареи, вызванной ETEC, пока не удается [21].

Имеются доказательства прямого и непрямого ингибирования некоторых кишечных патогенов системами хозяина [22]. В качестве факторов прямого ингибирования колонизации кишечника

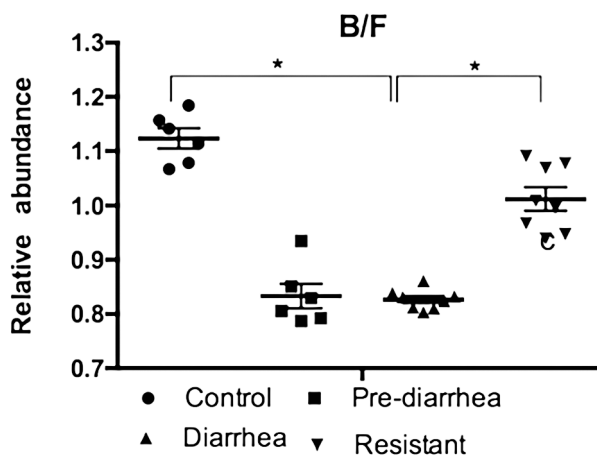


Рис. 1. Анализ относительной численности *Bacteroidetes* (B) и *Firmicutes* (F) в кале методом ПЦР в режиме реального времени у контрольной группы поросят (Control), поросят с пред-диареей (Pre-diarrhea), развившейся диареей (Diarrhea) и резистентных к диарее поросят (Resistant) (* — $p < 0,05$, односторонний ANOVA) [21]

Fig. 1. Analysis of the relative abundance of *Bacteroidetes* (B) and *Firmicutes* (F) in feces using real-time PCR in the control group of piglets (Control), piglets with pre-diarrhea (Pre-diarrhea), those who developed diarrhea (Diarrhea) and those resistant to diarrhea piglets (Resistant) (* — $p < 0.05$, one-way ANOVA) [21]

рассматривают вторичные желчные кислоты (дезоксихолевую, литохолевую, урсодезоксихолевую, аллоохолевую), короткоцепочечные жирные кислоты (уксусную, пропионовую, масляную) и бактериоцины, выработка которых зависит от состояния микробиоты, а также слизистый и эпителиальный барьеры кишечника и конкуренцию микробиоты за питательные субстраты с патогенами. Короткоцепочечные жирные кислоты осуществляют функцию коммуникации между микробиотой и эпителием кишечника, а также между разными представителями микробиоты [23].

Непрямое ингибирование колонизации кишечника патогенами осуществляет система врожденного иммунитета, выполняющая роль защиты от инфекционных агентов и поддержание тканевого гомеостаза. Комменсальная микробиота кишечника и ее компоненты через образраспознающие рецепторы поддерживают систему врожденного иммунитета в состоянии физиологического тонуса за счет баланса синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и антимикробных веществ [24]. Так, комменсальная микробиота кишечника индуцирует дифференцировку CD4-T-клеток в Th17, способствующих устойчивости к колонизации патогенов путем высвобождения цитокина IL-22. Ингибирование колонизации возбудителей осуществляется под влиянием антимикробных пептидов, sIgA и других тканевых факторов воспаления слизистой оболочки (рис. 2) [22].

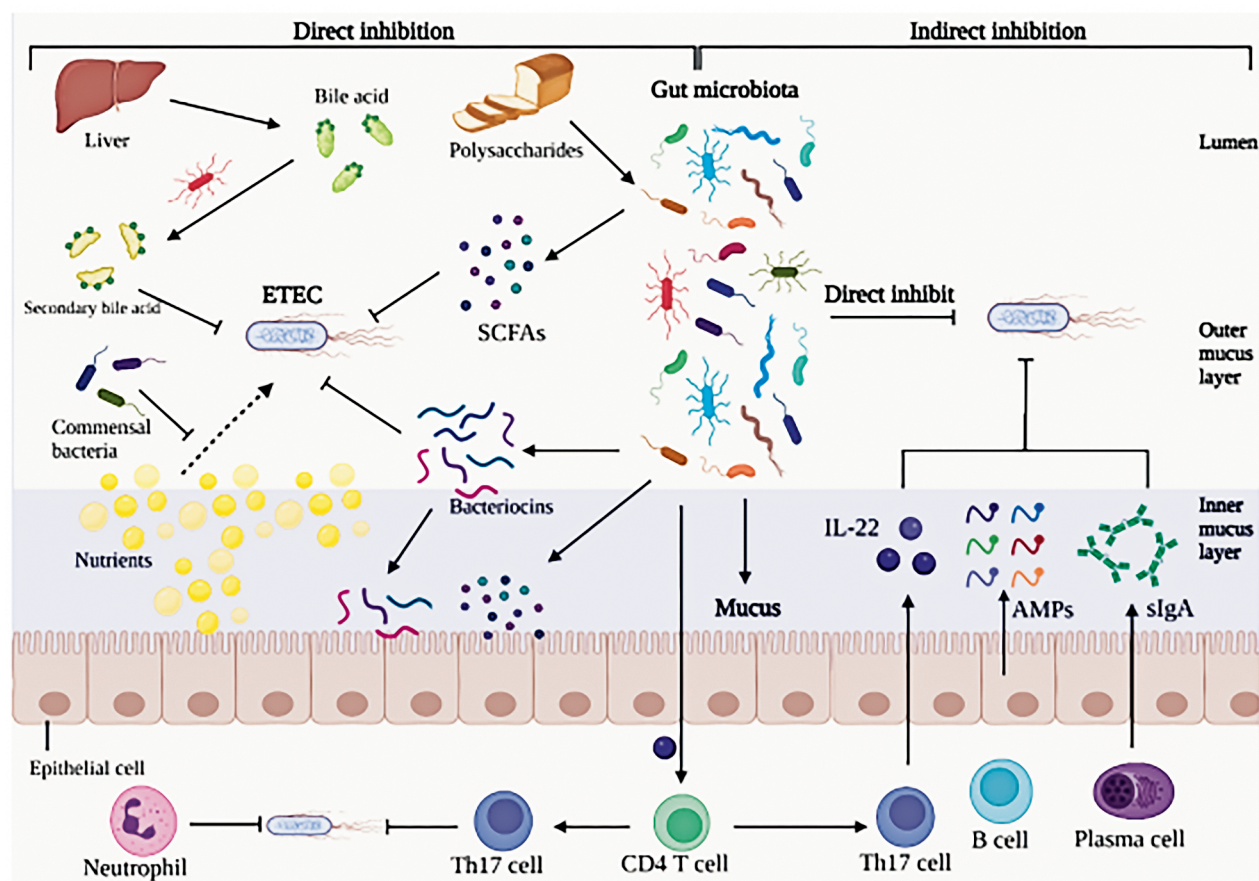


Рис. 2. Механизмы прямого и непрямого ингибирования колонизации кишечника возбудителем ETEC-инфекции, опосредованного микробиотой кишечника [22]

Fig. 2. Mechanisms of direct and indirect inhibition of intestinal colonization by the causative agent of ETEC infection, mediated by intestinal microbiota [22]

Установлена взаимосвязь изменений микробиоты и реакций иммунной системы при нормальном и пониженном состоянии колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника. Иначе говоря, существует множество уровней защиты хозяина от патогенов, которые реализуются за счет прямых механизмов взаимодействия между микробами, а также косвенных механизмов, опосредованных стимуляцией иммунной системы слизистой оболочки представителями комменсальной микробиоты, поддерживающей состояние здоровья [10].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БАКТЕРИОЦИНОВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА С ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ

Многочисленные исследования показали, что бактериоцины комменсальной микробиоты могут ингибировать патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, участвуя в формировании структуры микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других экологических ниш организма (рис. 3) [25, 26].

Доказаны ингибирующие эффекты различных бактериоцинов в отношении патогенов, ответственных за внутрибольничные кишечные инфекции [27]. Бактериоцины могут быть использованы в качестве факторов подавления роста *Enterobacteriaceae* с множественной устойчивостью к антибиотикам, в том числе к *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. и др. [28]. Микроцин J25, грамотрицательный бактериоцин, проявляет высокую ингибирующую активность в отношении отличающихся полирезистентностью к антимикробным препаратам сальмонелл и кишечной палочки [29]. Точки приложения большинства бактериоцинов находятся в дистальных отделах тонкой кишки и в толстой кишке [30]. Описано всасывание бактериоцинов через гастроинтестинальный эпителий и эндотелий сосудов в кровоток [31]. Введение бактериоцинов мышам приводило к увеличению количества макрофагов/моноцитов крови, продукции антител за счет модуляции активности антиген-презентирующих клеток [32].

Антимикробные молекулы, вырабатываемые комменсальной микробиотой, — бактериоцины и SCFAs, укрепляют барьерную функцию эпителия,

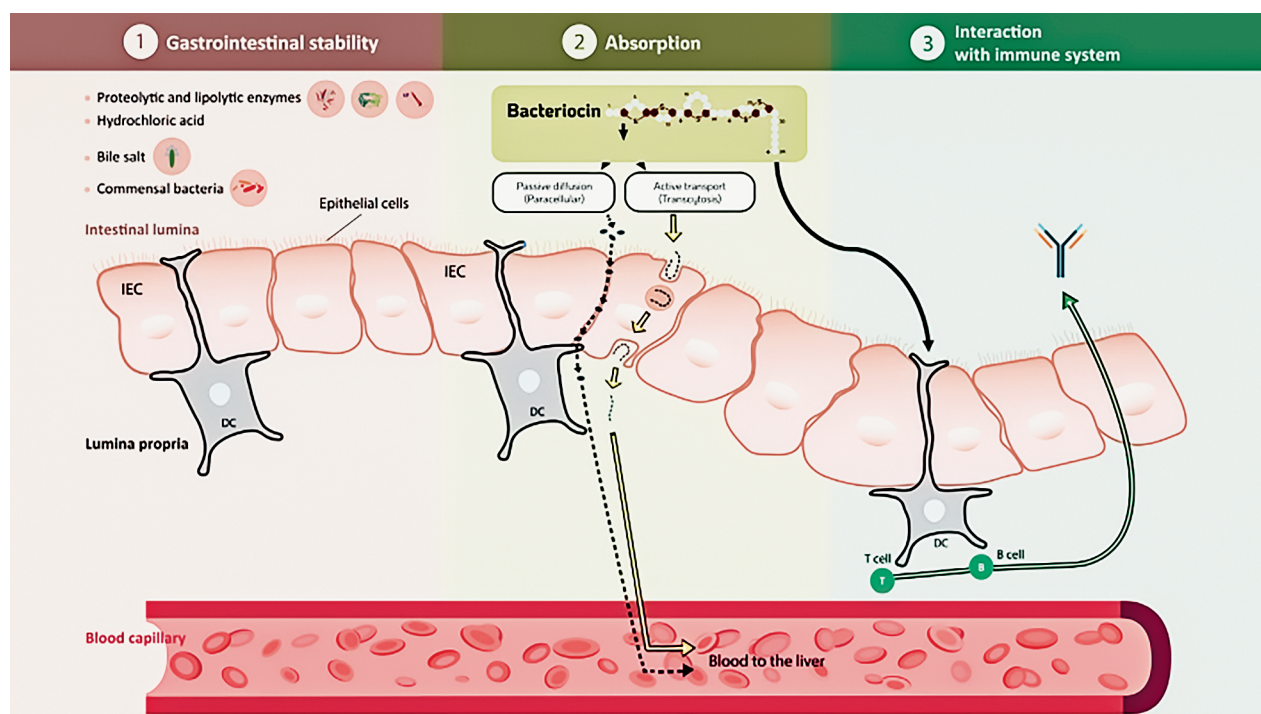


Рис. 3. Взаимодействие бактериоцинов с ЖКТ и иммунной системой: 1 — стабильность состояния ЖКТ, включая активность ферментов, изменения pH, комменсальные бактерии; 2 — пути всасывания бактериоцинов эпителиальными клетками; 3 — взаимодействие бактериоцинов с иммунной системой [25]

Fig. 3. Interaction of bacteriocins with the gastrointestinal tract and the immune system: 1 — stability of the gastrointestinal tract, including enzyme activity, pH changes, commensal bacteria; 2 — pathways for absorption of bacteriocins by epithelial cells; 3 — interaction of bacteriocins with the immune system [25]

проникая во внутренний слой слизи, покрывающей эпителий, обеспечивая колонизационную резистентность [22, 33]. В ответ на воздействия инфекционных агентов происходят динамические изменения слизистого барьера кишечника. Скорость секреции муцинов регулируется врожденным и адаптивным иммунитетом. Инфицирование слизистой оболочки кишечника патогенами сопровождается гиперпродукцией слизи, антимикробных молекул и специфических иммуноглобулинов, на скорость их выработки влияют факторы воспаления и микробиота [34].

Тем не менее для детализации влияний микробных бактериоцинов на состав и баланс микробиоты кишечника необходимы более углубленные исследования, сочетающие метагеномный и метаболомный подходы [25].

КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА

Колонизационная резистентность слизистых оболочек кишечника и колонизационная активность микробов представляют собой прямо противоположные, но взаимосвязанные процессы. Короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), выделяемые бактериальными представителями микробиоты кишечника, оптимизируют свойства

его среды. При воспалительных заболеваниях кишечника содержание SCFAs обычно снижается, что сопровождается ростом условно-патогенной адгезивно-инвазивной *E. coli* (AIEC). И поэтому препараты SCFAs иногда назначаются для терапии воспалительных заболеваний кишечника [35]. В то же время результаты ряда исследований показали, что SCFAs могут усиливать вирулентность энтеробактерий. Оказалось, что пропионат и бутират повышают экспрессию генов вирулентности AIEC, при этом укрепляя эпителиальный барьер и уменьшая выраженность воспаления. Данные исследований показывают, что повышение колонизационной активности условно-патогенного возбудителя ОКИ, а именно AIEC, за счет усиления вирулентных свойств ведет к преодолению колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника [23].

Условно-патогенные энтеробактерии приобретают свойства патогенности и становятся опасными возбудителями инфекционных процессов при определенных условиях, которые нередко создаются при изменении среды их обитания. Метаболиты, образующиеся при переваривании клетчатки, могут приводить к появлению патогенных свойств у симбиотических представителей бактериоидов, несущих гены гликозилгидролаз, расщепляющих крахмал и активирующихся в присутствии пищевых

волокон. По этой причине *B. thetaiotaomicron* так же, как *B. fragilis*, на фоне повышения резистентности к антимикробным пептидам и белкам способны усиливать адгезивные свойства, формировать биопленку и вызывать опасные оппортунистические инфекции [36].

Комменсальные *E. coli* подвергаются воздействию широкого спектра противомикробных веществ, что потенцирует увеличение генов антибиотикорезистентности. Изменения генетических характеристик *E. coli* переводят ее в категорию условно-патогенных возбудителей инфекций мочевыводящих путей, неонатального менингита и бактериемии у иммунокомпетентных субъектов. Инфицирование пищевых продуктов *E. coli*, обладающей множественной лекарственной устойчивостью и высокой активностью колонизации, представляет

опасность для потребителей ввиду весьма возможного развития инфекционной диареи [37, 38].

Итак, если ранее считалось, что при кишечных инфекциях микробиота служит барьером для патогенов, сегодня понимание устойчивости к ним, опосредованной микробиотой, значительно эволюционировало. Теперь ясно, что микробиота в зависимости от своего состояния не только активно участвует в предотвращении, но иногда и в провоцировании инфекционных заболеваний [39].

KLEBSIELLA PNEUMONIAE КАК ВОЗБУДИТЕЛЬ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Повседневная практика показывает, что среди условно-патогенных возбудителей ОКИ внеболь-

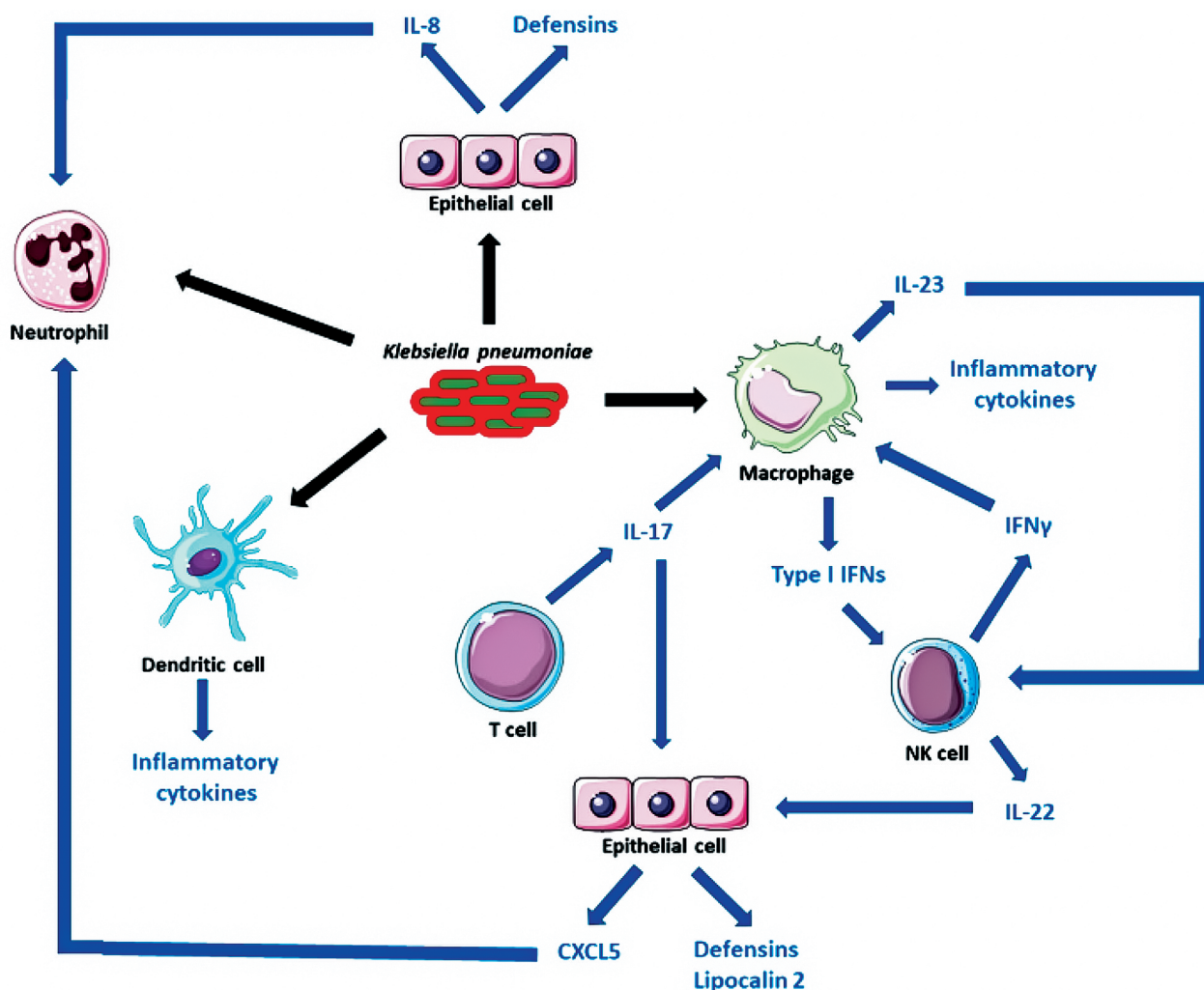


Рис. 4. Механизмы врожденного иммунитета к инфекциям, вызванным *K. pneumoniae*. Взаимодействия *K. pneumoniae* с нейтрофилами, макрофагами, дендритными и эпителиальными клетками отмечены черными стрелками; взаимодействия с субпопуляциями Т-клеток, NK-клеток, участвующими в бактериальном клиренсе, отмечены синими стрелками [47]

Fig. 4. Mechanisms of innate immunity to infections caused by *K. pneumoniae*. Interactions of *K. pneumoniae* with neutrophils, macrophages, dendritic and epithelial cells are indicated by black arrows; interactions with subpopulations of T cells and NK cells involved in bacterial clearance are indicated by blue arrows [47]

ничного происхождения у детей первых трех лет жизни лидирующая роль принадлежит *Klebsiella pneumoniae* [40–42]. Традиционно клебсиеллы считаются оппортунистами, поскольку они вызывают инфекционные поражения различной локализации у новорожденных, иммунокомпрометированных лиц и госпитализированных пациентов [43, 44]. В то же время микробы рода клебсиелла часто обнаруживаются в составе микробиоты кишечника у здоровых детей раннего возраста [13]. Исход колонизации кишечника детей клебсиеллами зависит от наличия у них факторов патогенности (капсула, липополисахарид, сидерофоры, фимбрии 1-го и 3-го типов и пр.), уровня обсемененности слизистой оболочки, колонизационной резистентности, активности иммунитета (рис. 4) [45–47].

Манифестация ОКИ, обусловленных *K. pneumoniae*, есть клиническое выражение недостаточной эффективности механизмов защиты хозяина против патогенов [48]. Диагноз внебольничной ОКИ, вызванной *K. pneumoniae*, устанавливают с учетом обнаружения возбудителя в кале в высокой концентрации (не менее 5 lg КОЕ/г). И все-таки современный уровень изучения биологических свойств микроорганизмов свидетельствует, что количественный показатель не всегда определяет способность изолята вызывать заболевание, развитие которого в наибольшей степени связано с реализацией патогенного потенциала возбудителя, обеспечивающего его участие в инфекционном процессе [49]. Косвенным подтверждением связи выраженности вирулентных свойств *K. pneumoniae* с интенсивностью размножения служит выявление нарастания резистентности к ампициллину/сульбактаму и к гентамицину при повышении концентрации возбудителя в пробах фекалий у детей с ОКИ [50]. Внебольничные случаи кишечного клебсиеллеза у детей разного возраста предполагают возможность контактно-бытового и пищевого путей инфицирования [51, 52]. Следует, однако, отметить, что в сравнительном аспекте клинико-эпидемиологическая характеристика клебсиеллезной инфекции внебольничного и внутрибольничного происхождения у детей изучена недостаточно [53].

УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫЕ ЭНТЕРОБАКТЕРИИ В СОЧЕТАНИИ С ВИРУСАМИ ПРИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

В научной литературе у детей раннего возраста описаны сочетания клебсиеллезной инфекции с различными условно-патогенными представителями семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе коинфекции *K. pneumoniae* с респираторными вирусами [54]. В настоящее время на фоне повсеместного увеличения сочетанных инфекций встает вопрос об ОКИ, обусловленных сочетанием условно-па-

тогенных возбудителей с кишечными вирусами у детей [55]. Результаты изучения особенностей клинико-лабораторных признаков ОКИ, ассоциированных с *K. pneumoniae*, у детей раннего возраста показывают, что характер и выраженность этих признаков в большей степени определяет сочетание *K. pneumoniae* с другими условно-патогенными энтеробактериями, чем сочетание *K. pneumoniae* с кишечными вирусами, тем самым подтверждая значение тяжести фонового дисбиоза кишечника, участвующего в снижении неспецифической резистентности организма. Выявление различий между моно- и сочетанными инфекциями, ассоциированными с условно-патогенными агентами, может способствовать детализации понимания патогенеза диарейных заболеваний.

Исследования последних лет установили, что особенности микробиома кишечника наряду с генотипом хозяина и напряженностью местного иммунитета служат взаимозависимыми ключевыми факторами развития инфекционной диареи. В эксперименте *in vitro* было продемонстрировано, что прикрепление вирусных патогенов к эпителиальным клеткам кишечника хозяина отрицательно коррелировало с обилием определенных групп бактерий, таких как *Faecalibacterium* и *Ruminococcus* spp., и титрами sIgA к норо- и ротавирусам. Авторы констатировали, что существует связь между генетикой хозяина, кишечной микробиотой и восприимчивостью к кишечным инфекциям у людей [56]. В другом экспериментальном исследовании был доказан профилактический эффект применения олигосахаридов женского молока у крыс при ротавирусной диарее, обусловленный устранением дисбактериоза кишечника, а также иммуномодулирующим эффектом олигосахаридов в виде увеличения экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR-рецепторов), что подтверждает активное взаимодействие кишечных вирусов с микробиотой и иммунной системой [57].

Сигнатура патогензависимого дисбактериоза кишечника на основе анализа микробиома с помощью 16S рПНК секвенирования была определена у 80 пациентов с вирусным гастроэнтеритом в Гане. Обнаружен ряд патогенов, тесно связанный с вирусной диареей (*Escherichia-Shigella*, *Klebsiella* и *Campylobacter*). В нескольких случаях наблюдалась коинфекция этими патогенами и кишечными вирусами [58].

Многие виды бактерий микробиоты кишечника, принадлежащих к *Bacillus*, *Enterobacter*, *Enterococcus* и *Klebsiella* spp., секретируют энхансиноподобные белки, специфически повреждающие мембраносвязанные муцины эпителия кишечника, приводя к нарушению целостности эпителиального барьера и развитию вирусной инфекции.

Расшифровка молекулярных механизмов, регулирующих взаимодействие микробиоты, бактериальных и вирусных патогенов, в будущем станет основой разработки перспективных стратегий борьбы с диарейными инфекциями [59].

Отечественными авторами в экспериментальных исследованиях эффективности использования метапребиотика, подавляющего патогены и стимулирующего развитие индигенных микробов, продуцирующих антимикробные экзометаболиты, на конвекционных белых мышах удалось доказать ведущую роль колонизационной резистентности и нормобиоты пищеварительного тракта в обеспечении защищенности чувствительного организма от возбудителей кишечных инфекций и в создании избирательного микрoэкологического преимущества, противостоящего инфекционным агентам, в результате бионесовместимости по типу «хозяин против патогена» [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сохраняющейся тенденции роста заболеваемости детей ОКИ в раннем детском возрасте в последние годы сохраняется значение бактериальных возбудителей условно-патогенной природы. Вопросы этиологической и эпидемиологической значимости условно-патогенных энтеробактерий у детей, не имеющих признаков иммунодефицита, остаются нерешенными. Существует множество уровней защиты организма человека от патогенов, которые реализуются за счет прямых механизмов взаимодействия между микробами и косвенных, опосредованных стимуляцией иммунной системы слизистой оболочки индигенными представителями микробиоты. Бактериоцины комменсальных бактерий могут ингибировать патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, участвуя в формировании структуры микробиоты желудочно-кишечного тракта. Колонизационная резистентность слизистых оболочек кишечника и колонизационная активность микробов представляют собой прямо противоположные, но взаимосвязанные процессы. Условно-патогенные энтеробактерии приобретают свойства патогенности и становятся опасными возбудителями инфекционных диарей при определенных условиях, которые создаются при изменении свойств среды. Микробиота кишечника в зависимости от своего состояния активно участвует в предотвращении, но иногда и в провоцировании диарейных заболеваний. Микробиом кишечника обеспечивает резистентность слизистой оболочки к колонизации патогенов благодаря реализации следующих основных функций: прямого ингибирования возбудителей путем выработки антимикробных соединений; поддержания слизистого барьера, выстилающего кишечный эпителий; регуляции местного и общего иммунного от-

вета; эффективного использования комменсалами экзогенных и эндогенных питательных веществ хозяина. Целостный взгляд, включающий иммунологические и микробиологические аспекты экосистемы кишечника, отражает процессы, способствующие поддержанию гомеостаза кишечника и устойчивости его к колонизации патогенами. В настоящее время среди условно-патогенных возбудителей кишечных инфекций внебольничного происхождения у детей первых трех лет жизни лидирующая роль принадлежит *Klebsiella pneumoniae*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023.
2. Сергеев В.И. Современные тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020; 19(4): 14–9.
3. Карпович Г.С., Васюнин А.В., Краснова Е.И., Дегтярев А.И. Эпидемиологические и лабораторные особенности кишечных инфекций вирусной этиологии у детей первого года жизни в Новосибирске. Сибирский медицинский вестник. 2020; 2: 35–40.
4. Ковалев О.Б., Молочкова О.В., Коняев К.С. и др. Этиология и клинические проявления острых

- кишечных инфекций у детей, по данным стационара за 2016–2018 гг. Детские инфекции. 2019; 18(2): 54–7.
5. Мурзабаева Р.Т., Мавзютов А.Р., Валишин Д.А. Клинико-иммунологические параллели при острых кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенными энтеробактериями. Инфекционные болезни. 2018; 16(4): 79–85.
 6. Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Климова О.И. и др. Бактериальные кишечные инфекции с синдромом гемоколита у детей: этиология, лабораторная диагностика. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 1: 90–104.
 7. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Оценка микробиоты и пробиотических штаммов с позиций новых научных технологий. Фарматека. 2016; 11(324): 21–33.
 8. Murphy C., Clegg S. *Klebsiella pneumoniae* and type 3 fimbriae: nosocomial infection, regulation and biofilm formation. *Future Microbiol.* 2012; 7 (8): 991–1002. DOI: 10.2217/fmb.12.74.
 9. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Нарушения баланса микрофлоры и ее коллекция. Эффективная фармакотерапия. 2013; 41: 16–20.
 10. Lawley T.D., Walker A.W. Intestinal colonization resistance. *Immunology.* 2013; 38(1): 1–11. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x.
 11. Lammers K.M., Brigidi P., Gionchetti B.V.P. et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunology & Medical Microbiology.* 2003; 38(2): 165–72. DOI: 10.1016/S0928-8244(03)00144-5.
 12. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science.* 2005; 308(5728): 1635–8. DOI: 10.1126/science.1110591.
 13. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр* 2018; 63(3): 13–8. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18.
 14. Mariat D., Firmesse O., Levenez F. et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology.* 2009; 9: 123. DOI: 10.1186/1471-2180-9-123.
 15. Dieterich W., Schink M., Zopf Y. Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Med Sci (Basel).* 2018; 6(4): 116. DOI: 10.3390/medsci6040116.
 16. Pereira F.C., Berry D. Microbial nutrient niches in the gut. *Environ Microbiol.* 2017; 19(4): 1366–78. DOI: 10.1111/1462-2920.13659.
 17. Liou C.W., Yao T.H., Wu W.L. Intracerebroventricular Delivery of Gut-Derived Microbial Metabolites in Freely Moving Mice. *J. Vis. Exp.* 2022; 184: e63972. DOI: 10.3791/63972.
 18. Koh A., de Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Backhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016; 165: 1332–45. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
 19. Hopkins M.J., Macfarlane G.T. Nondigestible oligosaccharides enhance bacterial colonization resistance against *Clostridium difficile* in vitro. 2003; 69(4): 1920–7. DOI: 10.1128/AEM.69.4.1920-1927.2003.
 20. McKenney P.T., Pamer E.G. From hype to hope: the gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell.* 2015; 163(6): 1326–32. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.032.
 21. Bin P., Tang Z., Liu S. Intestinal microbiota mediates Enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced diarrhea in piglets. *BMC Vet Res.* 2018; 14(385). DOI: 10.1186/s12917-018-1704-9.
 22. Zhang Y., Tan P., Zhao Y., Ma X. Enterotoxigenic *Escherichia coli*: intestinal pathogenesis mechanisms and colonization resistance by gut microbiota. *Gut Microbes.* 2022; 14(1): 2055943. DOI: 10.1080/19490976.2022.2055943.
 23. Pace F., Rudolph S.E., Chen Y. et al. The Short-Chain Fatty Acids Propionate and Butyrate Augment Adherent-Invasive *Escherichia coli* Virulence but Repress Inflammation in a Human Intestinal Enteroid Model of Infection. 2021; 9(2): e0136921. DOI: 10.1128/Spectrum.01369-21.
 24. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г., Фиалкина С.В. Комменсальная микрофлора и эндогенные индукторы патофизиологических реакций врожденного иммунитета. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии.* 2015; 1: 81–5.
 25. Soltani S., Hammami R., Cotter P.D. et al. Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations. *FEMS Microbiol. Rev.* 2021; 45: 1–24. DOI: 10.1093/femsre/fuaa039.
 26. Donia S.M., Cimermanic P., Schulze C.J. et al. A systematic analysis of biosynthetic gene clusters in the human microbiome reveals a common family of antibiotics. *Cell.* 2014; 158(6): 1402–14. DOI: 10.1016/j.cell.2014.08.032.
 27. Hanchi H., Hammami R., Gingras H. et al. Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics. *Future Microbiol.* 2017; 12: 205–12. DOI: 10.2217/fmb-2016-0113.
 28. Kumarasamy K., Toleman M.A., Walsh T.R. et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2010; 10(9): 597–602. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
 29. Yu H., Li N., Zeng X. et al. A comprehensive antimicrobial activity evaluation of the recombinant microcin J25 against the foodborne pathogens *Salmonella* and *E. coli* O157:H7 by using a matrix

- of conditions. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1954. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01954.
30. Gomaa A.I., Martinent C., Hammami R. et al. Dual coating of liposomes as encapsulating matrix of antimicrobial peptides: development and characterization. *Front Chem.* 2017; 5: 103. DOI: 10.3389/fchem.2017.00103.
31. Dreyer L., Smith C., Deane S.M. et al. Migration of bacteriocins across gastrointestinal epithelial and vascular endothelial cells, as determined using in vitro simulations. *Sci Rep* 2019; 9: 1–11. DOI: 10.1038/s41598-019-47843-9.
32. McCaughey L.C., Ritchie N.D., Douce G.R. et al. Efficacy of species-specific protein antibiotics in a murine model of acute *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Sci Rep.* 2016; 6: 30201. DOI: 10.1038/srep30201.
33. Osakowicz C., Fletcher L., Caswell J.L., Li J. Protective and Anti-Inflammatory Effects of Protegrin-1 on *Citrobacter rodentium* Intestinal Infection in Mice. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(17): 9494. DOI: 10.3390/ijms22179494.
34. McGuckin M.A., Linden S.K., Sutton P., Florin T.H. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9: 265e78. DOI: 10.1038/nrmicro2538.
35. Акиншина А.И., Смирнова Д.В., Загайнова А.В. и др. Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019; 29(2): 12–22. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22.
36. De Sá Almeida J.S., de Oliveira Marre A.T., Teixeira F.L. et al. Lactoferrin and lactoferricin B reduce adhesion and biofilm formation in the intestinal symbionts *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotaomicron*. *Anaerobe.* 2020; 64: 102232. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2020.102232.
37. Caruso G., Giammanco A., Cardamone C. et al. Extra-Intestinal Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Strains Isolated from Meat. *Biomed Res Int.* 2018: 8714975. DOI: 10.1155/2018/8714975.
38. Johnson J.R., Russo T.A. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: «The other bad E coli». *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 2002; 139(3): 155–62.
39. McKenney P.T., Pamer E.G. From hype to hope: The gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell.* 2015; 163(6): 1326–36. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.032.
40. Мустаева Г.Б. Особенности течения клебсиеллезной инфекции по данным Самаркандской областной клинической больницы. *Вестник науки и образования.* 2020; 18-2 (96): 81–5.
41. Li B., Zhang J., Chen Y. et al. Alterations in microbiota and their metabolites are associated with beneficial effects of bile acid sequestrant on icteric primary biliary Cholangitis. *Gut Microbes.* 2021; 13(1): e1946366.
42. Tang R., Wei Y., Li Y. et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut.* 2018; 67: 534–71.
43. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Ризванов А.А. и др. Вирулентность и антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae* у новорожденных с локализованными и генерализованными формами клебсиеллезной инфекции. *Российский вестник перинатальной патологии и педиатрии.* 2018; 63(5): 139–46.
44. Bor M., Ilhan O. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit: Risk Factors for Mortality. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2021; 67(3): fmaa057. DOI: 10.1093/tropej/fmaa057.
45. Королева И.В., Гончар Н.В., Березина Л.В., Суворов А.Н. Микробиологический и молекулярно-генетический анализ факторов патогенности *K. pneumoniae*, вызывающих острые кишечные инфекции у детей грудного возраста. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2008; 1(21): 107–13.
46. De Sales R., Leaden L., Migliorini L.B., Severino P. A Comprehensive Genomic Analysis of the Emergent *Klebsiella pneumoniae* ST16 Lineage: Virulence, Antimicrobial Resistance and a Comparison with the Clinically Relevant ST11 Strain. *Pathogens.* 2022; 11(12): 394. DOI: 10.3390/pathogens11121394.
47. Bengoechea J.A., Sa Pessoa J. *Klebsiella pneumoniae* Infection Biology: Living to Counteract Host Defences. *FEMS Microbiology Review.* 2019; 43(2): 123–44. DOI: 10.1093/femsre/fuy043.
48. Broberg C.A., Palacios M., Miller V.L. *Klebsiella*: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 64. DOI: 10.12703/P6-64. eCollection 2014.
49. Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Духанина А.В., Чemezova Н.Н. Фенотипические маркеры патогенности у представителей семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от детей при острых кишечных инфекциях. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2012; 113(6): 93–5.
50. Гончар Н.В., Коперсак А.К., Скрипченко Н.В. и др. Резистентность к антибактериальным препаратам и бактериофагам изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от детей разного возраста с кишечными инфекциями. *Детские инфекции.* 2023; 22(1): 27–31. DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-1-27-31.
51. Qiu Y., Lin D., Xu Y. et al. Invasive *Klebsiella pneumoniae* Infections in Community-Settings and Healthcare Settings. *Infect Drug Resist.* 2021; 14: 2647–56.

52. Rakotondrasoa A., Passet V., Herindrainy P. et al. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolates from a mother-child cohort in Madagascar. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(7): 1736–46. DOI: 10.1093/jac/dkaa107.
53. Семенова Д.Р., Николаева И.В., Фиалкина С.В. и др. Частота колонизации «гипервирулентными» штаммами *Klebsiella pneumoniae* новорожденных и грудных детей с внебольничной и нозокомиальной клебсиеллезной инфекцией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65(5): 158–63. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-158-163.
54. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными энтеробактериями у детей раннего возраста. *Лечащий Врач.* 2021; 4(24): 37–41. DOI: 10.51793/OS.2021.62.72.007.
55. Тхакушинова Н.Х., Горелов А.В. Повторные острые кишечные инфекции ротавирусной этиологии у детей: особенности течения, факторы риска, условия развития и исходы. *Инфекционные болезни.* 2017; 15(1): 29–34. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-1-29-34.
56. Rodríguez-Díaz J., García-Mantrana I., Vila-Vicent S. et al. Relevance of secretor status genotype and microbiota composition in susceptibility to rotavirus and norovirus infections in humans. *Sci Rep.* 2017; 7: 45559. DOI: 10.1038/srep45559.
57. Azagra-Boronat I., Massot-Cladera M., Knipping K. et al. Oligosaccharides Modulate Rotavirus-Associated Dysbiosis and TLR Gene Expression in Neonatal Rats. *Cells.* 2019; 8: 876. DOI: 10.3390/cells8080876.
58. Mizutani T., Aboagye S.Y., Ishizaka A. et al. Gut microbiota signature of pathogen-dependent dysbiosis in viral gastroenteritis. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 13945. DOI: 10.1038/s41598-021-93345-y.
59. Wu P., Sun P., Nie K. et al. A Gut Commensal Bacterium Promotes Mosquito Permissiveness to Arboviruses. *Cell Host & Microbe.* 2019; 25(1): 101–12. DOI: 10.1016/j.chom.2018.11.004.
60. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Колодкин А.М. и др. Роль колонизационной резистентности слизистой оболочки желудка и кишечника в развитии инфекций бактериальной природы желудочно-кишечного тракта. *Инфекционные болезни.* 2019; 17(3): 55–68. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-55-68.
2. Sergevnin V.I. *Sovremennyye tendentsii v mnogoletney dinamike zabolevayemosti ostrymi kishechnymi infektsiyami bakterial'noy i virusnoy etiologii.* [Current trends in the long-term dynamics of the incidence of acute intestinal infections of bacterial and viral etiology]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika.* 2020; 19(4): 14–9. (In Russian).
3. Karpovich G.S., Vasyunin A.V., Krasnova Ye.I., Degtyarev A.I. *Epidemiologicheskiye i laboratornyye osobennosti kishechnykh infektsiy virusnoy etiologii u detey pervogo goda zhizni v Novosibirske.* [Epidemiological and laboratory features of intestinal infections of viral etiology in children of the first year of life in Novosibirsk]. *Sibirskiy meditsinskiy vestnik.* 2020; 2: 35–40. (In Russian).
4. Kovalev O.B., Molochkova O.V., Konyayev K.S. i dr. *Etiologiya i klinicheskiye proyavleniya ostryykh kishechnykh infektsiy u detey, po dannym statsionara za 2016–2018 gg.* [Etiology and clinical manifestations of acute intestinal infections in children, according to hospital data for 2016–2018]. *Detskiye infektsii.* 2019; 18(2): 54–7. (In Russian).
5. Murzabayeva R.T., Mavzyutov A.R., Valishin D.A. *Kliniko-immunologicheskiye paralleli pri ostryykh kishechnykh infektsiyakh, vyzvannykh uslovno-patogennymi enterobakteriyami.* [Clinical and immunological parallels in acute intestinal infections caused by opportunistic enterobacteria]. *Infektsionnyye bolezni.* 2018; 16(4): 79–85. (In Russian).
6. Gonchar N.V., Yermolenko K.D., Klimova O.I. i dr. *Bakterial'nyye kishechnyye infektsii s sindromom gemokolita u detey: etiologiya, laboratornaya diagnostika.* [Bacterial intestinal infections with hemocolitis syndrome in children: etiology, laboratory diagnostics]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy.* 2019; 1: 90–104. (In Russian).
7. Bondarenko V.M., Rybal'chenko O.V. *Otsenka mikrobioty i probioticheskikh shtammov s pozitsiy novykh nauchnykh tekhnologiy.* [Assessment of microbiota and probiotic strains from the perspective of new scientific technologies]. *Farmateka.* 2016; 11(324): 21–33. (In Russian).
8. Murphy C., Clegg S. *Klebsiella pneumoniae and type 3 fimbriae: nosocomial infection, regulation and biofilm formation.* *Future Microbiol.* 2012; 7 (8): 991–1002. DOI: 10.2217/fmb.12.74.
9. Minushkin O.N., Yelizavetina G.A., Ardatskaya M.D. *Narusheniya balansa mikroflory i yeye kolleksiya.* [Disturbances in the balance of microflora and its collection]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2013; 41: 16–20. (In Russian).

REFERENCES

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the

10. Lawley T.D., Walker A.W. Intestinal colonization resistance. *Immunology*. 2013; 38(1): 1–11. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2012.03616.x.
11. Lammers K.M., Brigidi P., Gionchetti B.V.P. et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2003; 38(2): 165–72. DOI: 10.1016/S0928-8244(03)00144-5.
12. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*. 2005; 308(5728): 1635–8. DOI: 10.1126/science.1110591.
13. Nikolayeva I.V., Tsaregorodtsev A.D., Shaykhiyeva G.S. Formirovaniye kishechnoy mikrobioty rebenka i faktory, vliyayushchiye na etot protsess. [Formation of the child's intestinal microbiota and factors influencing this process]. *Ros. vestn. perinatol. i pediatri*. 2018; 63(3): 13–8. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18. (In Russian).
14. Mariat D., Firmesse O., Levenez F. et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology*. 2009; 9: 123. DOI: 10.1186/1471-2180-9-123.
15. Dieterich W., Schink M., Zopf Y. Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Med Sci (Basel)*. 2018; 6(4): 116. DOI: 10.3390/medsci6040116.
16. Pereira F.C., Berry D. Microbial nutrient niches in the gut. *Environ Microbiol*. 2017; 19(4): 1366–78. DOI: 10.1111/1462-2920.13659.
17. Liou C.W., Yao T.H., Wu W.L. Intracerebroventricular Delivery of Gut-Derived Microbial Metabolites in Freely Moving Mice. *J. Vis. Exp*. 2022; 184: e63972. DOI: 10.3791/63972.
18. Koh A., de Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Backhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016; 165: 1332–45. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
19. Hopkins M.J., Macfarlane G.T. Nondigestible oligosaccharides enhance bacterial colonization resistance against *Clostridium difficile* in vitro. 2003; 69(4): 1920–7. DOI: 10.1128/AEM.69.4.1920-1927.2003.
20. McKenney P.T., Pamer E.G. From hype to hope: the gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell*. 2015; 163(6): 1326–32. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.032.
21. Bin P., Tang Z., Liu S. Intestinal microbiota mediates Enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced diarrhea in piglets. *BMC Vet Res*. 2018; 14(385). DOI: 10.1186/s12917-018-1704-9.
22. Zhang Y., Tan P., Zhao Y., Ma X. Enterotoxigenic *Escherichia coli*: intestinal pathogenesis mechanisms and colonization resistance by gut microbiota. *Gut Microbes*. 2022; 14(1): 2055943. DOI: 10.1080/19490976.2022.2055943.
23. Pace F., Rudolph S.E., Chen Y. et al. The Short-Chain Fatty Acids Propionate and Butyrate Augment Adherent-Invasive *Escherichia coli* Virulence but Repress Inflammation in a Human Intestinal Enteroid Model of Infection. 2021; 9(2): e0136921. DOI: 10.1128/Spectrum.01369-21.
24. Bondarenko V.M., Likhoded V.G., Fialkina S.V. Kommensal'naya mikroflora i endogennyye induktory patofiziologicheskikh reaktsiy vrozhdennogo immuniteta. [Commensal microflora and endogenous inducers of pathophysiological reactions of innate immunity]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii*. 2015; 1: 81–5. (In Russian).
25. Soltani S., Hammami R., Cotter P.D. et al. Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations. *FEMS Microbiol. Rev*. 2021; 45: 1–24. DOI: 10.1093/femsre/fuaa039.
26. Donia S.M., Cimermancic P., Schulze C.J. et al. A systematic analysis of biosynthetic gene clusters in the human microbiome reveals a common family of antibiotics. *Cell*. 2014; 158(6): 1402–14. DOI: 10.1016/j.cell.2014.08.032.
27. Hanchi H., Hammami R., Gingras H. et al. Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics. *Future Microbiol*. 2017; 12: 205–12. DOI: 10.2217/fmb-2016-0113.
28. Kumarasamy K., Toleman M.A., Walsh T.R. et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010; 10(9): 597–602. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
29. Yu H., Li N., Zeng X. et al. A comprehensive antimicrobial activity evaluation of the recombinant microcin J25 against the foodborne pathogens *Salmonella* and *E. coli* O157:H7 by using a matrix of conditions. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1954. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01954.
30. Gomaa A.I., Martinet C., Hammami R. et al. Dual coating of liposomes as encapsulating matrix of antimicrobial peptides: development and characterization. *Front Chem*. 2017; 5: 103. DOI: 10.3389/fchem.2017.00103.
31. Dreyer L., Smith C., Deane S.M. et al. Migration of bacteriocins across gastrointestinal epithelial and vascular endothelial cells, as determined using in vitro simulations. *Sci Rep* 2019; 9: 1–11. DOI: 10.1038/s41598-019-47843-9.
32. McCaughey L.C., Ritchie N.D., Douce G.R. et al. Efficacy of species-specific protein antibiotics in a murine model of acute *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Sci Rep*. 2016; 6: 30201. DOI: 10.1038/srep30201.
33. Osakowicz C., Fletcher L., Caswell J.L., Li J. Protective and Anti-Inflammatory Effects of Protegrin-1

- on *Citrobacter rodentium* Intestinal Infection in Mice. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(17): 9494. DOI: 10.3390/ijms22179494.
34. McGuckin M.A., Linden S.K., Sutton P., Florin T.H. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9: 265e78. DOI: 10.1038/nrmi-cro2538.
 35. Akin'shina A.I., Smirnova D.V., Zagaynova A.V. i dr. Perspektivy ispol'zovaniya metodov korrektsii mikrobioty pri terapii vospalitel'nykh zabolevaniy kishhechnika. [Prospects for using microbiota correction methods in the treatment of inflammatory bowel diseases]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2019; 29(2): 12–22. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22. (In Russian).
 36. De Sá Almeida J.S., de Oliveira Marre A.T., Teixeira F.L. et al. Lactoferrin and lactoferricin B reduce adhesion and biofilm formation in the intestinal symbionts *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotaomicron*. *Anaerobe.* 2020; 64: 102232. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2020.102232.
 37. Caruso G., Giammanco A., Cardamone C. et al. Extra-Intestinal Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Strains Isolated from Meat. *Biomed Res Int.* 2018; 8714975. DOI: 10.1155/2018/8714975.
 38. Johnson J.R., Russo T.A. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: «The other bad E coli». *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 2002; 139(3): 155–62.
 39. McKenney P.T., Pamer E.G. From hype to hope: The gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell.* 2015; 163(6): 1326–36. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.032.
 40. Mustayeva G.B. Osobennosti tekheniya klebsiellyechnoy infektsii po dannym Samarkandskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nitsy. [Features of the course of *Klebsiella* infection according to the Samarkand Regional Clinical Hospital]. *Vestnik nauki i obrazovaniya.* 2020; 18-2 (96): 81–5. (In Russian).
 41. Li B., Zhang J., Chen Y. et al. Alterations in microbiota and their metabolites are associated with beneficial effects of bile acid sequestrant on icteric primary biliary Cholangitis. *Gut Microbes.* 2021; 13(1): e1946366.
 42. Tang R., Wei Y., Li Y. et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut.* 2018; 67: 534–71.
 43. Khayertynov K.H.S., Anokhin V.A., Rizvanov A.A. i dr. Virulentnost' i antibiotikorezistentnost' izolyatov *Klebsiella pneumoniae* u novorozhdennykh s lokalizovannymi i generalizovannymi formami klebsiellyechnoy infektsii. [Virulence and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolates in newborns with localized and generalized forms of *Klebsiella* infection]. *Rossiyskiy vestnik perinat'noy patologii i pediatrii.* 2018; 63(5): 139–46. (In Russian).
 44. Bor M., Ilhan O. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit: Risk Factors for Mortality. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2021; 67(3): fmaa057. DOI: 10.1093/tropej/fmaa057.
 45. Koroleva I.V., Gonchar N.V., Berezina L.V., Suvorov A.N. Mikrobiologicheskii i molekulyarno-geneticheskii analiz faktorov patogennosti *K. pneumoniae*, vyzyvayushchikh ostryye kishhechnyye infektsii u detey grudnogo vozrasta. [Microbiological and molecular genetic analysis of pathogenicity factors of *K. pneumoniae* causing acute intestinal infections in infants]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii.* 2008; 1(21): 107–13. (In Russian).
 46. De Sales R., Leaden L., Migliorini L.B., Severino P.A. Comprehensive Genomic Analysis of the Emergent *Klebsiella pneumoniae* ST16 Lineage: Virulence, Antimicrobial Resistance and a Comparison with the Clinically Relevant ST11 Strain. *Pathogens.* 2022; 11(12): 394. DOI: 10.3390/pathogens11121394.
 47. Bengoechea J.A., Sa Pessoa J. *Klebsiella pneumoniae* Infection Biology: Living to Counteract Host Defences. *FEMS Microbiology Review.* 2019; 43(2): 123–44. DOI: 10.1093/femsre/fuy043.
 48. Broberg C.A., Palacios M., Miller V.L. *Klebsiella*: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 64. DOI: 10.12703/P6-64. eCollection 2014.
 49. Savilov Ye.D., Anganova Ye.V., Dukhanina A.V., Chemezova N.N. Fenotipicheskiye markery patogennosti u predstaviteley semeystva Enterobacteriaceae, vydelennykh ot detey pri ostryykh kishhechnykh infektsiyakh. [Phenotypic markers of pathogenicity in representatives of the Enterobacteriaceae family isolated from children with acute intestinal infections]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk).* 2012; 113(6): 93–5. (In Russian).
 50. Gonchar N.V., Kopersak A.K., Skripchenko N.V. i dr. Rezistentnost' k antibakterial'nym preparatam i bakteriofagam izolyatov *Klebsiella pneumoniae*, vydelennykh ot detey raznogo vozrasta s kishhechnymi infektsiyami. [Resistance to antibacterial drugs and bacteriophages of *Klebsiella pneumoniae* isolates isolated from children of different ages with intestinal infections]. *Detskiye infektsii.* 2023; 22(1): 27–31. DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-1-27-31. (In Russian).
 51. Qiu Y., Lin D., Xu Y. et al. Invasive *Klebsiella pneumoniae* Infections in Community — Settings and Healthcare Settings. *Infect Drug Resist.* 2021; 14: 2647–56.
 52. Rakotondrasoa A., Passet V., Herindrainy P. et al. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolates from a mother-child cohort in Madagascar. *J*

- Antimicrob Chemother. 2020; 75(7): 1736–46. DOI: 10.1093/jac/dkaa107.
53. Semenova D.R., Nikolayeva I.V., Fialkina S.V. i dr. Chastota kolonizatsii «gipervirulentnymi» shtammami *Klebsiella pneumoniae* novorozhdennykh i grudnykh detey s vnebol'nicnoy i nozokomial'noy klebsiyelloznoy infektsiyey. [Frequency of colonization with "hypervirulent" strains of *Klebsiella pneumoniae* in newborns and infants with community-acquired and nosocomial *Klebsiella* infection]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2020; 65(5): 158–63. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-158-163. (In Russian).
54. Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti ostrykh kishechnykh infektsiy, vyzvannykh uslovno-patogennymi enterobakteriyami u detey rannego vozrasta. [Clinical and epidemiological features of acute intestinal infections caused by opportunistic enterobacteria in young children]. Lechashchiy Vrach. 2021; 4(24): 37–41. DOI: 10.51793/OS.2021.62.72.007. (In Russian).
55. Tkhakushinova N.Kh., Gorelov A.V. Povtornyye ostrye kishechnyye infektsii rotavirusnoy etiologii u detey: osobennosti techeniya, faktory riska, usloviya razvitiya i iskhody. [Repeated acute intestinal infections of rotavirus etiology in children: clinical features, risk factors, development conditions and outcomes]. Infektsionnyye bolezni. 2017; 15(1): 29–34. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-1-29-34. (In Russian).
56. Rodríguez-Díaz J., García-Mantrana I., Vila-Vicent S. et al. Relevance of secretor status genotype and microbiota composition in susceptibility to rotavirus and norovirus infections in humans. Sci Rep. 2017; 7: 45559. DOI: 10.1038/srep45559.
57. Azagra-Boronat I., Massot-Cladera M., Knipping K. et al. Oligosaccharides Modulate Rotavirus-Associated Dysbiosis and TLR Gene Expression in Neonatal Rats. Cells. 2019; 8: 876. DOI: 10.3390/cells8080876.
58. Mizutani T., Aboagye S.Y., Ishizaka A. et al. Gut microbiota signature of pathogen-dependent dysbiosis in viral gastroenteritis. Sci Rep. 2021; 11(1): 13945. DOI: 10.1038/s41598-021-93345-y.
59. Wu P., Sun P., Nie K. et al. A Gut Commensal Bacterium Promotes Mosquito Permissiveness to Arboviruses. Cell Host & Microbe. 2019; 25(1): 101–12. DOI: 10.1016/j.chom.2018.11.004.
60. Chicherin I.Yu., Pogorel'skiy I.P., Kolodkin A.M. i dr. Rol' kolonizatsionnoy rezistentnosti slizistoy obolochki zheludka i kishechnika v razvitii infektsiy bakterial'noy prirody zheludochno-kishechnogo trakta. [The role of colonization resistance of the mucous membrane of the stomach and intestines in the development of bacterial infections of the gastrointestinal tract] Infektsionnyye bolezni. 2019; 17(3): 55–68. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-55-68. (In Russian).