

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Петрова О.А., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Михайлова Е.С., Григорьянц Э.О.,
Леонтьева А.В., Самоукина А.М.

ФОРМИРОВАНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ И НЕ ПОЛУЧАВШИХ КУРС АНТИБИОТИКОВ И ПРОБИОТИКОВ

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава РФ, 170100, г. Тверь, Россия

*Цель работы - мониторинг состава микрофлоры толстого кишечника у недоношенных новорожденных детей без и после приёма антибиотиков и пробиотиков. В исследование включены 30 недоношенных детей без приёма антибиотиков и пробиотиков (контрольная группа), 30 недоношенных новорожденных детей после приёма пробиотиков, 30 недоношенных новорожденных детей после назначения антибиотиков. Проведено культуральное исследование с применением оптимальных питательных сред (HiMedia, Индия) и тест-систем для идентификации (bio Mérieux Vitek, Inc, Индия). В кишечной микрофлоре у недоношенных новорожденных на фоне приёма пробиотиков по сравнению с детьми, не получавшими антимикробные препараты (АМП), чаще изолировались *Stomatococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*. Реже выделялись *Micrococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.* На фоне приёма АМП по сравнению с контрольной группой реже изолировались *Bifidobacterium spp.*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Peptococcus spp.* Чаще выделялись *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Enterococcus faecalis*. Только после курса АМП в 4-8% появлялись *Veillonella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Bacillus megaterium*. Пробиотики в отличие от АМП улучшают нормобиоценоз и в некоторых случаях более эффективно угнетают патогенную и условно-патогенную микрофлору.*

Ключевые слова: кишечник; микробиота; дисбактериоз; недоношенные новорождённые; антибиотики; пробиотики; терапия.

Для цитирования: Петрова О.А., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Михайлова Е.С., Григорьянц Э.О., Леонтьева А.В., Самоукина А.М. Формирование кишечной микробиоты недоношенных новорожденных детей, получавших и не получавших курс антибиотиков и пробиотиков. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (6): 365-370 DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-6-365-370>

Для корреспонденции: Петрова Ольга Александровна, аспирант каф. микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии; e-mail: ollgap@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 28.03.2023

Принята к печати 07.04.2023

Опубликовано 05.06.2023

Petrova O.A., Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Mikhailova E.S., Grigoryants E.O., Leontieva A.V., Samoukina A.M.

FORMATION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA OF PREMATURE NEWBORNS WHO RECEIVED AND DID NOT RECEIVE A COURSE OF ANTIBIOTICS AND PROBIOTICS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tver

*To monitor the composition of the microflora of the large intestine in premature newborns without and after taking antibiotics and probiotics. The study included 30 premature infants without antibiotics and without probiotics, 30 premature newborns after taking probiotics, and 30 premature newborns after prescribing antibiotics. A bacteriological study was conducted using optimal culture media (HiMedia, India) and identification systems (bio Mérieux Vitek, Inc). *Stomatococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus spp.*, and *Staphylococcus epidermidis* were more often isolated in the intestinal microflora of premature newborns while taking probiotics compared to children who did not receive antibacterial drugs. *Micrococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, were less frequently isolated. Against the background of taking antibiotics, compared with the control group, *Bifidobacterium spp.*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Peptococcus spp.* were isolated less often. However, *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.* and *Enterococcus faecalis* were isolated more often. The use of probiotics, in contrast to antibiotics, improves the normabiocenosis and, like antibiotics, in some cases more effectively inhibit pathogenic and conditionally pathogenic microflora.*

Key words: intestines; microbiota; dysbiosis; premature newborns; antibiotics; probiotics; therapy.

For citation: Petrova O.A., Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Mikhailova E.S., Grigoryants E.O., Leontieva A.V., Samoukina A.M. Formation of the intestinal microbiota of premature newborns without and after taking antibiotics and probiotics. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (6): 365-370 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-6-365-370>

For correspondence: Petrova O.A., PhD student of the Department of Microbiology and Virology with a Course in Immunology; e-mail: ollgap@mail.ru

Information about authors:

Petrova O. A., <https://orcid.org/0000-0002-9127-8600>;

Chervinets V. M., <https://orcid.org/0000-0001-5304-1963>;

Chervinets Yu. V., <https://orcid.org/0000-0001-9209-7839>;

Mikhailova E. S., <https://orcid.org/0000-0002-4757-3303>;
Grigoryants E. O., <https://orcid.org/0000-0003-4712-3043>;
Leontyeva A. V., <https://orcid.org/0000-0002-4641-9718>;
Samoukina A. M., <https://orcid.org/0000-0002-9405-0142>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 28.03.2023

Accepted 07.04.2023

Published 05.06.2023

Введение. Ведущая роль в нормализации видового спектра и функций кишечной микрофлоры принадлежит пробиотикам [1-4]. Важным свойством пробиотиков является обеспечение колонизационной резистентности кишечника за счёт конкурентного антагонизма с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) и участия в иммунной защите [5-8].

Пробиотики, используемые в клинической практике, должны быть стандартизированы [11]. Исходя из полученных данных *L. rhamnosus* и *L. paracasei* являются перспективными для конструирования новых пробиотиков для коррекции микробиома у новорожденных детей [22,25]. Лактобациллы отличаются друг от друга ферментативной активностью, способностью к адгезии и активностью по отношению к условно-патогенным и патогенным микроорганизмам [21,29 - 31]. Пробиотики нового поколения способны продуцировать рекомбинантные белки - цитокины, ферменты. У младенцев, страдающих коликами, отмечается малое количество лактобацилл, большое количество грамотрицательных бактерий, в том числе, *Escherichia coli*, *Klebsiella* [9]. Повышенное содержание *E. coli* в сочетании со сниженным уровнем лактобацилл может спровоцировать избыточное газообразование в кишечнике и дискоординацию кишечной моторики. В одних исследованиях выявляют доминирование определённых штаммов *Lactobacillus* при коликах, в других - у детей обнаруживают иные разновидности *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [10]. Пробиотики обеспечивают снижение частоты пищеварительных дисфункций у недоношенных пациентов [12]. В мультицентровых исследованиях показано, что комбинированный пробиотик, содержащий *B. bifidum* и *L. acidophilus*, позволил сократить частоту некротического энтероколита у недоношенных детей [13,14].

Метаболиты *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* способствуют выживанию симбионтной микрофлоры, и в то же время могут тормозить рост патогенной микрофлоры [15].

АМП негативно влияют на спектр и количество нормальной микробиоты как во время, так и после их приёма. У недоношенных новорожденных, которым назначают АМП резерва, нарушается формирование нормомикробиоценоза и отмечается усиленный рост резистентных патогенных микроорганизмов и УПМ [16]. У новорождённых детей, получавших антибактериальную терапию, могут развиваться осложнения в виде псевдомембранозного колита с уменьшением

количества *Bifidobacteria animalis* и привести к нарушению баланса микрофлоры [17]. Показано, что новорождённые, получающие ампициллин и гентамицин в первые сутки жизни, содержат в кишечнике большое количество *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Lactobacillus* [18]. При применении АМП в фекальной микробиоте отмечено большое количество стафилококков и грибов рода *Candida* [19]. В литературе имеются противоречивые сведения о действии АМП на формирование нормальной микробиоты новорожденных.

Применение пробиотиков, в отличие от АМП, улучшает нормобиоценоз и так же, как и АМП, в некоторых случаях более эффективно угнетает патогенную микрофлору и УПМ [23]. Для восстановления адекватной микробиоты необходима коррекция с использованием препаратов, обладающих антимикробной активностью и иммуномодулирующими свойствами [24]. Пробиотики и антибиотики дополняя друг друга образуют единую симбиотическую систему [26,27,28].

Цель исследования - провести мониторинг состава микрофлоры толстого кишечника у недоношенных новорожденных детей, получавших и не получавших курс антибиотиков и пробиотиков.

Материал и методы. Проведено исследование микрофлоры биотопов у 30 недоношенных детей, не получавших антимикробные препараты (АМП) и пробиотики в первые 5 суток жизни ребёнка (1-я группа), 30 недоношенных новорожденных детей, получавших пробиотики (2-я группа), 30 недоношенных новорожденных детей после курса АМП (3-я группа).

Во 2-й группе взятие материала производилось на фоне приёма пробиотика в течение не менее 5 дней. 90% детей принимали бифидумбактерии 5 доз ежедневно, 5% биогай (пробиотик, содержащий *Lactobacilli reuteri Protectis*), 4% линекс (эубиотик), 1% нормабакт (БАД-синбиотик). Пробиотики и пребиотики назначаются с целью снижения риска энтероколита у недоношенных детей и для коррекции дисбиотических расстройств. С февраля 2017 года руководствуются Глобальными практическими рекомендациями Всемирной Гастроэнтерологической Организации [20].

В 3-й группе обследованных детей взятие материала производилось через 7 дней после отмены АМП. Показанием к назначению АМП являлось клиническое состояние ребёнка, признаки воспаления в клиническом анализе крови и выявление многокамерных кист при ультразвуковом исследовании головного мозга и т. п.

Согласно приказа Минздрава РФ новорожденным

недоношенным детям с дисбиотическими расстройствами кишечника, симптомом срыгивания, неблагоприятным изменением в клиническом анализе крови, отрицательной весовой кривой и т. п. назначают курс группы полусинтетических пенициллинов и с целью усиления антибактериальной терапии 30% новорожденным - аминогликозиды, 20% - макролиды и 10% - гликопептиды и карбопенем¹.

Работа проводилась с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Материал собирали в стерильные пробирки, в течение 2-х часов доставляли в бактериологическую лабораторию Тверского ГМУ. Для выделения факультативно анаэробных и аэробных бактерий использованы следующие питательные среды: хромогенный селективный агар для уropатогенных кишечных бактерий, маннит-солевой агар (M118) - для стафилококков, агар Бэарда-Паркера - для выявления лецитиназной активности, HiCrome Bacillus Agar для обнаружения и идентификации бацилл, МРС лактоагар - для лактобацилл, HiCrome Enterococcus faecium Agar - для энтерококков, желчно-эскулиновый агар - для бактероидов, шоколадный агар - для нейссерий, хромогенные среды для выявления грибов рода *Candida*, HiCrom Listeria Agar - для листерий, Mitis Salivarius Agar - для стрептококков (HiMedia). Для культивирования анаэробов использован бифидоагар и кровяной агар Шедлера.

Идентификация выделенных микроорганизмов проводилась по культуральным, морфологическим, тинкториальным свойствам. Биохимическая активность определялась с использованием API систем (bioMérieux). Количество выделенных микроорганизмов выражали в lg КОЕ/мл или КОЕ/г.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы «STATISTICA» (StatSoftRussia). Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Фишера, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Из содержимого толстой кишки недоношенных новорожденных, не получавших пробиотиков и АМП, выделялись *Staphylococcus epidermidis* в 66%, *Enterococcus spp.* в 56%, *Staphylococcus aureus* и *Peptostreptococcus spp.* по 44%,

Escherichia coli в 39%, *Peptococcus spp.* *Klebsiella pneumonia* и *Lactobacillus spp.* по 33%, *Micrococcus spp.* и *Proteus spp.* по 28%, *Stomatococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.* *Bifidobacterium spp.*, *Bacillus subtilis* и *Enterococcus faecalis* по 22%, *Streptococcus spp.* и *Bacillus spp.* по 17%, *Enterococcus faecium* в 11%, в 9% - *Candida spp.*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Actinomyces spp.* и другие бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (см. рисунок).

Количество микробиоты колебалось от 6 lg КОЕ/мл до 8 lg КОЕ/мл у *Enterococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Proteus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.* *Bifidobacterium spp.*, *Bacil-*

lus subtilis, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecium*, *Actinomyces spp.*; от 4 lg КОЕ/мл до 6 lg КОЕ/мл у *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Stomatococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Candida spp.*, *Bacillus spp.*, *Enterobacteriaceae* и меньше 4 lg КОЕ/мл у *Candida albicans*.

В содержимом толстой кишки у недоношенных новорожденных на фоне приема только пробиотиков выделялись в 76% *Staphylococcus epidermidis*, в 54% - *Klebsiella pneumonia*, в 53% - *Enterococcus spp.* и *Escherichia coli*, в 46% - *Stomatococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis* и *Lactobacillus spp.*, в 23% - *Staphylococcus aureus*, *Listeria spp.* и *Bifidobacterium spp.*, в 38% *Bacteroides spp.*, в 15% - *Peptococcus spp.*, *Pseudomonas spp.* и *Bacillus spp.*; в 7% - *Micrococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus faecium*, *Yersinia spp.*

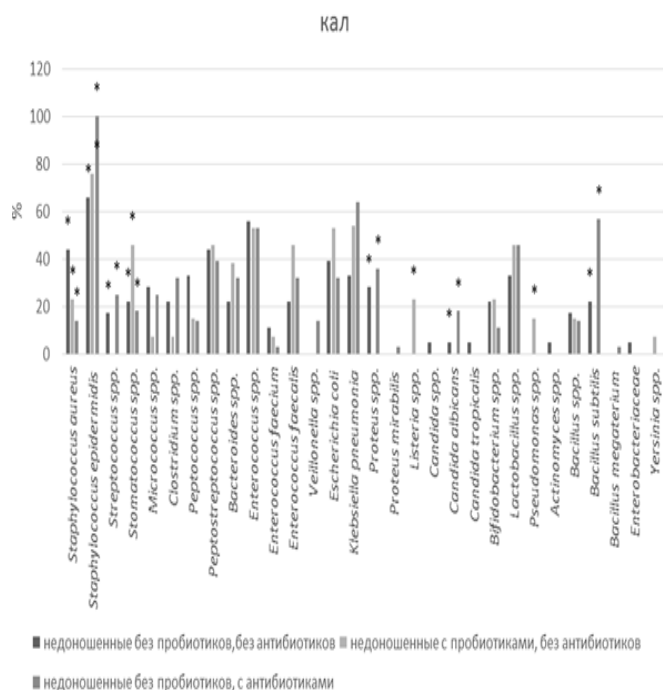
Количество микроорганизмов составляло от 6 lg КОЕ/мл до 8 lg КОЕ/мл у *Klebsiella pneumonia*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Peptostreptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus faecium*, *Yersinia spp.*; от 4 lg КОЕ/мл до 6 lg КОЕ/мл у *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Stomatococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Listeria spp.*, *Pseudomonas spp.*

В содержимом толстой кишки у недоношенных новорожденных, не получавших пробиотиков, и после курса АМП выделялись *Staphylococcus epidermidis* в 100%, *Klebsiella pneumonia* в 64%, *Bacillus subtilis* в 57%, *Enterococcus spp.* в 53%, *Lactobacillus spp.* в 46%, *Peptostreptococcus spp.* в 39%, *Proteus spp.* в 36%, *Clostridium spp.*, *Enterococcus faecalis* *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli* по 32%, *Streptococcus spp.* и *Micrococcus spp.* по 25%, *Stomatococcus spp.* и *Candida albicans* по 18%, *Peptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus spp.* и *Veillonella spp.* по 14%, *Bifidobacterium spp.* в 11%, *Enterococcus faecium*, *Bacillus megaterium* и *Proteus mirabilis* по 3%.

Количество микробиоты колебалось от 6 lg КОЕ/мл до 7 lg КОЕ/мл у *Klebsiella pneumonia*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides spp.*, *Streptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Veillonella spp.*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus megaterium*, *Proteus mirabilis*; от 4 lg КОЕ/мл до 6 lg КОЕ/мл у *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Stomatococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Candida albicans*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Bacillus megaterium*.

Обсуждение. В содержимом толстого кишечника (см. рисунок) после курса АМП по сравнению с контрольной группой в 2 раза реже изолировались *Bifidobacterium spp.*, в 3,5 раза - *Enterococcus faecium*, в 3 раза - *Staphylococcus aureus*, в 2,3 раза - *Peptococcus spp.* В 3,5 раза чаще изолировались *Candida albicans*,

¹Приказ Минздрава РФ № 1130н 20 октября 2020 г. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология».



Частота встречаемости микроорганизмов в содержимом толстой кишки недоношенных новорожденных, получающих и не получающих АМП и пробиотики.

* - достоверно значимые значения для микроорганизмов при $p < 0,05$.

в 2,5 раза - *Bacillus subtilis*, в 1,9 раза - *Klebsiella pneumonia*, в 1,5 раза - *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.* и *Enterococcus faecalis*. Только после курса АМП в 4-8% появлялись *Veillonella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Bacillus megaterium*, в количестве 4,3-6,5 lg КОЕ/г.

У недоношенных новорожденных на фоне приёма пробиотиков по сравнению с контрольной группой в 2 раза чаще изолировались *Stomatococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, в 1,6 раза *Klebsiella pneumonia*, *Bacteroides spp.*, в 1,3 раза *Escherichia coli*, на 13% *Lactobacillus spp.*, на 10% *Staphylococcus epidermidis*. Реже в 4 раза выделялись *Micrococcus spp.*, в 3 раза - *Staphylococcus aureus*. Только на фоне пробиотиков появлялись *Listeria spp.*, *Pseudomonas spp.* и *Yersinia spp.*, в количестве 4,7-6,5 lg КОЕ/г.

Заключение. В содержимом толстого кишечника пробиотики и АМП в 1,5 раза ($p=0,786$) повышали выделяемость лактобацилл. Антимикробные препараты в 2 раза ($p=0,446$) снижали высеваемость бифидобактерий, пробиотики не изменяли частоту их выделяемости. Пробиотики стимулировали выделение *E. coli* в 1,5 раза ($p=0,281$), *Enterococcus faecalis*, *Stomatococcus spp.* и *Klebsiella pneumonia* в 2,5 раза ($p=0,181$), уменьшали частоту выделения в 2-4 раза ($p=0,273$) *Clostridium spp.*, *Micrococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*. АМП, в отличие от пробиотиков, стимулировали рост клостридий, *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*.

Применение пробиотиков, в отличие от антимикробных препаратов, улучшает формирование нормального микробиома у новорожденных и в некоторых случаях более эффективно угнетает патогенную микрофлору и УПМ.

ЛИТЕРАТУРА (п п . 6 , 7 , 1 4 , 1 8 , 2 0 , 3 1 с м .
 REFERENCES)

- Ковтун А. В., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Прянишникова А. С., Васильев И. В., Агафонова Н. А., Яковенко Э. П. Использование пробиотиков в клинической практике. *Лечащий врач*. 2011; 10: 1-10. URL: <https://www.lvrach.ru/2011/10/15435284> (дата обращения: 20.06.2018).
- Захарова И.Н., Ардатская М.Д., Сугян Н.Г. Влияние мультиштаммового пробиотика на метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей грудного возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта: результаты плацебоконтролируемого исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15(1): 68-73. DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1501.
- Федотова Г.В., Вахлова И.В., Боронина Л.Г., Саматова Е.В. Метаболические аспекты состояния микробиоты кишечника у недоношенных детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(5): 44.
- Корниенко Е.А., Кубалова С.С. Роль лактазной недостаточности и кишечной микрофлоры в развитии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей первого полугодия жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12(4): 159-65.
- Смирнова Г.И. Микробиота кишечника и использование пробиотиков в профилактике и лечении атопического дерматита у детей. *Лечащий врач*. 2016; 1: 1-11. - URL: <https://www.lvrach.ru/2016/01/15436371> (дата обращения: 30.06.2018).
- Хавкин А.И. Опыт применения пробиотического штамма *L. rhamnosus GG* в педиатрии. *Вопросы практической педиатрии*. 2014; 9(4): 58-65.
- Захарова И.Н., Кафарская Л.Н. Микробиота кишечника у детей: новые представления. *Педиатрия*. 2012; 5: 52-60.
- Беляева И.А. Пробиотические добавки для коррекции младенческих коликов: перспективы использования. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 41: 14-8.
- Приворотский В.Ф., Бельмер С.В., Чернова Т.М. Инновации в коррекции кишечного микробиоценоза у детей – есть ли преимущества у мультипробиотиков? *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 7: 24-32.
- Беляева И.А., Бомбардинова Е.П. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(1): 29-38.
- Гончар Н.В., Ло Скиаво Л.А., Суворов А.Н. Влияние использования пробиотического штамма энтерококка на динамику массы тела, снижение частоты осложнений и изменения микробиоты кишечника у глубоконедоношенных новорожденных детей. *Вопросы детской диетологии*. 2016; 14(1): 5-14.
- Хавкин А.И., Комарова О.Н. Продукты метаболизма кишечной микрофлоры: возможна ли избирательная коррекция? *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14(2): 212-8. DOI: 10.15690/vsp.v14i2.1289.
- Мальгина О.Г., Бажукова Т.А. Влияние антибиотиков на формирование микробиологии у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Журнал микробиологии*. 2014; 1: 61-5.
- Чернышева О.Е. Выбор пробиотика у детей первого года жизни: анализ лечебного и профилактического действия. *Журнал «Здоровье ребенка»*. 2016; 2: 114-6.
- Беляева И. А., Бомбардинова Е. П., Турти Т. В., Митиш М. Д., Потехина Т. В. Кишечная микробиота у недоношенных детей - современное состояние проблемы (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12(3): 296-303.
- Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэн-

- терологической Организации от февраля 2017 г. - URL: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian.2017.pdf>.
- Червинец В.М., Червинец Ю.В., Беляева Е.А., Лебедев С.Н., Чаркова А.Р., Трошин А.В. и др. Сравнительная характеристика лактобацилл, выделенных из фекалий здоровых людей, проживающих в Российской Федерации и Казахстане. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 6: 72-8.
 - Червинец В.М., Червинец Ю.В., Петрова О.А., Кравчук Э.С. Метаболическая активность лактобацилл желудочно-кишечного тракта человека. *Журнал Микробиология: от микроскопа до геномного анализа*. Санкт-Петербург 17-18 мая 2018; 175.
 - Петрова О.А., Червинец В.М., Червинец Ю.В. Формирование микробиоты и местного гуморального иммунитета полости рта и желудка у недоношенных новорожденных детей без и после приема антибиотиков и пробиотиков. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2021; 17(2): 55-63.
 - Червинец В. М., Миронов А. Ю., Червинец Ю. В., Базлов С.Н. Состояние и значение микробиоценозов пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни, хроническом гастрите, эзофагите. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(1): 42-9.
 - Червинец В. М., Червинец Ю. В., Петрова О. А., Антонова Л. К., Погасян С. В., Ганина Е. Б., Миронов А. Ю. Микробиота желудочно-кишечного тракта новорожденных первого месяца жизни в Тверской области. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(9): 579-83.
 - Червинец Ю.В., Червинец В.М., Шендеров Б.А. Современные представления о биотехнологическом потенциале симбиотической микробиоты человека. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2018; 17(1): 19-26.
 - Червинец Ю.В., Червинец В.М., Миронов А.Ю. Симбиотические взаимоотношения лактобацилл и микроорганизмов желудочно-кишечного тракта. Монография. *Тверь: Тверская государственная медицинская академия*; 2016.
 - Червинец В.М., Червинец Ю.В., Борисова С.С., Петрова О.А., Антонова Л.К. Динамика колонизации микробиотой недоношенных детей на первой неделе жизни. В книге: *Материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения»*. М.: 2017: 494.
 - Червинец В.М., Червинец Ю.В., Чичановская Л.В., Ганзя Д.В., Григорьянц Э.О., Беляев В.С., Миронов А.Ю. Спектр газовых сигнальных молекул кишечных лактобацилл у больных ишемическим инсультом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(3): 41-8.
 - Червинец В.М., Червинец Ю.В., Леонтьева А.В., Козлова Е.А., Стулов Н.М., Беляев В.С., Григорьянц Э.О., Миронов А.Ю. Микробиом полости рта у больных пародонитом, адгезивные и био пленкообразующие свойства. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(1): 45-51.
 - intestinal microflora in the development of functional disorders of the gastrointestinal tract in children of the first half of life. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2013; 12(4): 159-65. (in Russian)
 - Smirnova G.I. Gut microbiota and the use of probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children. *Lechashchiy vrach*. 2016; 1:1-11. URL: <https://www.lvrach.ru/2016/01/15436371> (accessed: 30.06.2018). (in Russian)
 - Li M., Wang M., Donovan S.M. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders. *Semin. Reprod. Med*. 2014; 32 (1): 74-86.
 - Kalliomäki M., Antoine J.M., Herz U., Rijkers G.T., Wells J.M., Mercenier A. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *J. Nutr*. 2010; 140 (3): 713-21.
 - Khavkin A.I. Experience in the use of probiotic strain *L. rhamnosus* GG in pediatrics. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2014; 9(4): 58-65. (in Russian)
 - Zakharova I.N., Kafarskaya L.N. Gut microbiota in children: new ideas. *Pediatriya*. 2012; 5: 52-60. (in Russian)
 - Belyaeva I.A. Probiotic supplements for the correction of infant colic: prospects of use. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015; 41: 14-8. (in Russian)
 - Privorotsky V.F., Belmer S.V., Chernova T.M. Innovations in the correction of intestinal microbiocenosis in children - do multiprobitotics have advantages? *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016; 7: 24-32. (in Russian)
 - Belyaeva I.A., Bombardirova E.P. Ontogenesis and dysontogenesis of intestinal microbiota in young children: trigger mechanism of disorders of children's health. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2017; 16(1): 29-38. (in Russian)
 - Gonchar N.V., Lo Schiavo L.A., Suvorov A.N. The effect of using a probiotic strain of enterococcus on body weight dynamics, reducing the frequency of complications and changes in the intestinal microbiota in preterm infants. *Voprosy detskoy dietologii*. 2016; 14 (1): 5-14. (in Russian)
 - Szajewska H., Gaudalini S., Morelli L., van Goudoever J.B., Walker A. Effect of *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* Supplementation in Preterm Infants: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *JPGN*. 2010; 51: 203-9.
 - Khavkin A.I., Komarova O.N. Products of intestinal microflora metabolism: is selective correction possible? *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14(2): 212-8. DOI: 10.15690/vsp.v14i2.1289. (in Russian)
 - Malygina O.G., Bazhukova T.A. The effect of antibiotics on the formation of microecology in premature infants with low and extremely low birth weight. *Zhurnal mikrobiologii*. 2014; 1: 61-5. (in Russian)
 - Chernysheva O.E. The choice of probiotic in children of the first year of life: analysis of therapeutic and preventive action. *Zhurnal "Zdorov'e rebyonka"*. 2016; 2: 114-6. (in Russian)
 - Fouhy F., Guinane C.M., Hussey S., Wall R., Ryan C.A., Dempsey E.M. et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2012; 56: 58-61.
 - Belyaeva I. A., Bombardirova E. P., Turti T. V., Mitish M. D., Potekhina T. V. Intestinal microbiota in premature infants - the current state of the problem (literature review). *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015; 12 (3): 296-303. (in Russian)
 - Global practical recommendations of the World Gastroenterological Organization of February 2017 - URL: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian.2017.pdf>.
 - Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Belyaeva E.A., Lebedev S.N., Charkova A.R., Troshin A.V. et al. Comparative characteristics of lactobacilli isolated from the feces of healthy people living in the Russian Federation and Kazakhstan. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 6: 72-8. (in Russian)
 - Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Petrova O.A., Kravchuk E.S. Metabolic activity of lactobacilli of the human gastrointestinal tract. *Mikrobiologiya: ot mikroskopa do genomnoy analiza*. St. Petersburg

REFERENCES

- Kovtun A.V., Yakovenko A.V., Ivanov A. N., Pryanishnikova A. S., Vasiliev I. V., Agafonova N. A., Yakovenko E. P. The use of probiotics in clinical practice. *Lechashchiy vrach*. 2011; 10: 1-10. URL: <https://www.lvrach.ru/2011/10/15435284> (accessed: 20.06.2018). (in Russian)
- Zakharova I.N., Ardatskaya M.D., Sugyan N.G. The effect of a multi-strain probiotic on the metabolic activity of the intestinal microflora in infants with functional disorders of the gastrointestinal tract: the results of a placebo-controlled study. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2016; 15(1): 68-73. DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1501. (in Russian)
- Fedotova G.V., Vakhlova I.V., Boronina L.G., Samatova E.V. Metabolic aspects of the state of the intestinal microbiota in premature infants. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolo-proktologii*. 2016; 26(5): 44. (in Russian)
- Kornienko E.A., Kubalova S.S. The role of lactase deficiency and

MICROBIOLOGY

- burg May 17-18. 2018; 175. (in Russian)
23. Petrova O.A., Chervinets V.M., Chervinets Yu.V. Formation of microbiota and local humoral immunity of the oral cavity and stomach in premature newborns without and after taking antibiotics and probiotics. *Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoy biologii im. Yu.A. Ovchinnikova*. 2021; 17(2): 55-63. (in Russian)
 24. Chervinets V.M., Mironov A.Yu., Chervinets Yu.V., Bazlov S.N. The state and significance of microbiocenoses of the esophagus, stomach, duodenum in peptic ulcer, chronic gastritis, esophagitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 65 (1): 42-9.
 25. Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Petrova O.A., Antonova L.K., Pogosyan S.V., Ganina E.B., Mironov A.Yu. Microbiota of the gastrointestinal tract of newborns of the first month of life in the Tver region. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2018; 63 (9): 579-83.
 26. Chervinets Yu.V., Chervinets V.M., Shenderov B.A. Modern ideas about the biotechnological potential of the human symbiotic microbiota. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 17(1): 19-26. (in Russian)
 27. Chervinets Yu.V., Chervinets V.M., Mironov A.Yu. Symbiotic relationships of lactobacilli and microorganisms of the gastrointestinal tract. Monografiya. Tver': Tverskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya; 2016. (in Russian)
 28. Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Borisova S.S., Petrova O.A., Antonova L.K. Dynamics of microbiota colonization of premature infants in the first week of life. V knige: Materialy XI s"ezda Vserossiyskogo nauchno-prakticheskogo obshchestva epidemiologov, mikrobiologov i parazitologov «Obespechenie epidemiologicheskogo blagopoluchiya: vyzovy i resheniya». Moscow; 2017: 494.
 29. Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Chichanovskaya L.V., Ganzia D.V., Grigoryants E. O., Belyaev V.S., Mironov A.Yu. Spectrum of gas signaling molecules of intestinal lactobacilli in patients with ischemic stroke. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(3): 41-8. (in Russian)
 30. Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Leontieva A.V., Kozlova E.A., Stulov N.M., Belyaev V.S., Grigoryants E.O., Mironov A.Yu. Oral microbiome in patients with paradontitis, adhesive and biofilm-forming properties. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66(1): 45-51. (in Russian)
 31. Chervinets Yu., Chervinets V., Shenderov B., Belyaeva E., Troshin A., Lebedev S., Danilenko V. Adaptation and probiotic potential of lactobacilli, isolated from the oral cavity and intestines of healthy people. Probiotics and antimicrobial proteins. Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer. *Nature*. 2017; 5(6): 233-86. DOI: 10.1007/s12602-017-9348-9.