

ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ РОДАХ И ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КИШЕЧНЫХ ЛАКТОБАЦИЛЛ

FORMATION OF THE MICROBIOTA OF FULL-TERM AND PREMATURE NEWBORNS DURING SPONTANEOUS DELIVERY AND ASSESSMENT OF THE METABOLIC ACTIVITY OF INTESTINE LACTOBACILLI

**O. Petrova
V. Chervinets
Yu. Chervinets
E. Grigoryants**

Summary. Goal. To monitor the composition of the microflora oral fluid, stomach and colon contents in full-term and premature newborns during spontaneous delivery and evaluate the metabolic activity of intestine lactobacilli.

Material and methods. The study included the main group (60 preterm infants) and the control group (40 full-term infants). A bacteriological study was performed using optimal nutrient media (HiMedia) and identification systems (bio Mérieux Vitek, Inc). Primary material sampling was performed in the first 3–6 days of the child's life.

Results. Gastro intestinal tract and oral fluid of premature newborns were characterized by dysbiosis of 1–2 degrees. Opportunistic microorganisms predominate in the oral fluid of premature newborns. The frequency of Bifidobacterium spp. in the stomach contents in premature infants was 3 times less than in full-term infants, and Lactobacillus spp. were allocated 1.5 times more than premature newborns. Bifidobacterium spp. in the contents of the large intestine in premature infants were allocated approximately 2 times less than full-term, and Lactobacillus spp. 1.3 times also less than full-term. In premature infants, fungi of the genus Candida were detected, which were practically not found in full-term infants. In the course of their life, lactobacilli produce gas molecules. Among them, nitric oxide (NO) was the most predominant, and was produced 10 times more in premature newborns.

Conclusion. Gestational age effects on the formation the microbiota. In premature newborns in the oral fluid and in the gastrointestinal tract, was detected a decrease in the frequency and amount in normal microflora (bifidobacteria, lactobacilli), and an increase of the same parameters of opportunistic microflora: *S. aureus*, *Clostridium* spp., *Klebsiella* spp., *Bacteroides* spp., *Veillonella* spp., *Candida albicans*. *Lactobacillus* spp.

Петрова Ольга Александровна

Аспирант, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ollgar@mail.ru

Червинец Вячеслав Михайлович

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
chervinets@mail.ru

Червинец Юлия Вячеславовна

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
julia_chervinets@mail.ru

Григорьянц Элина Олеговна

Аспирант, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
lina.grigo@gmail.com

Аннотация. Цель. Провести мониторинг состава микробиоты ротовой жидкости, содержимого желудка и толстого кишечника у доношенных и недоношенных новорожденных детей при самопроизвольных родах и оценить метаболическую активность кишечных лактобацилл.

Материал и методы. В исследование включена 60 недоношенных и 40 доношенных новорожденных детей. Проводили бактериологическое исследование с применением оптимальных питательных сред (HiMedia) и идентификационных систем (bio Mérieux Vitek, Inc). Первичный забор материала произведен в первые 3–6 суток жизни ребёнка.

Результаты. Желудочно-кишечный тракт недоношенных новорожденных, включая ротовую жидкость, характеризуется дисбактериозом 1–2 степени. В ротовой жидкости у недоношенных новорожденных преобладают условно-патогенные микроорганизмы. В содержимом желудка у недоношенных новорожденных встречаемость Bifidobacterium spp. в 3 раза меньше, чем у доношенных, а Lactobacillus spp. — в 1,5 раза чаще. В содержимом толстого кишечника у недоношенных детей выделяемость Bifidobacterium spp. примерно в 2 раза реже, Lactobacillus spp. — в 1,3 раза реже. У недоношенных детей выявлялись грибы рода Candida, которые практически не встречались у доношенных новорожденных. В процессе своей жизнедеятельности кишечные лактобациллы вырабатывают газовые сигнальные молекул. Среди них самым преобладающим является оксид азота (NO), причем он вырабатывался в 10 раз больше у лактобацилл недоношенных детей.

isolated from the gastrointestinal tract and *Staphylococcus* spp. from GIT of premature babies secrete nitric oxide in greater quantities than in full-term babies.

Keywords: microbiota, newborns, premature babies, spontaneous labor, lactobacilli.

Введение

Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что микробиом определяет особенности течения метаболических процессов. Процесс формирования микробиоценоза кишечника начинается внутриутробно. Ведущее значение на процессы становления микробиоценоза имеет характер вскармливания младенца, способ родоразрешения, прием антибиотиков [1,2,3,4,5,6,7,8].

По данным норвежских ученых установлено, что кишечная микробиота у детей, родившихся недоношенными, отличается низким разнообразием и пониженным содержанием анаэробных бактерий. Традиционные факторы риска раннего дисбактериоза не связаны с выявленными различиями между недоношенными и доношенными детьми. Выявлено наличие у недоношенных детей специфической микробиоты, не зависящей от неонатальной среды [9].

Исследованиями ученых Вашингтонского университета отмечено, что родившиеся до срока младенцы обладают иным набором кишечных бактерий, чем доношенные дети. В кишечнике новорожденных спектр микроорганизмов гораздо ниже. Независимо от возраста ребенка в момент рождения, независимо от типа диеты, от применяемых антибиотиков, микробная популяция развивалась достаточно стандартно. Исследователи обнаружили, что три основных класса бактерий — бациллы, гаммапротеобактерии и клостридии, колонизировали кишечник недоношенных детей. У доношенных детей кишечная микрофлора зависит от множества факторов (были ли они рождены естественным путем или путем кесарева сечения, вскармливались грудным молоком или смесью) [10].

Заключение. Гестационный возраст влияет на формирование микробиоты. У недоношенных новорожденных в ротовой жидкости и в желудочно-кишечном тракте на фоне снижения частоты и количества нормальной микрофлоры (бифидумбактерий, лактобактерий) отмечается увеличение условно-патогенной микрофлоры: *S. aureus*, *Clostridium* spp., *Klebsiella* spp., *Veillonella* spp., *Candida albicans*. Лактобациллы, изолированные из желудочно-кишечного тракта, а также стафилококки, выделенные из ЖКТ, недоношенных детей в большем количестве, чем у доношенных выделяют оксид азота.

Ключевые слова: микробиота, новорожденные, недоношенные, самопроизвольные роды, лактобациллы.

Представляет интерес метаболиты, выделяемые нормальной микрофлорой, и оказывающие влияние на центральную и периферическую нервные системы, сердечно-сосудистую деятельность, иммунитет и т.п. [11,12, 13].

Различия количественного и качественного состава микрофлоры новорожденных детей может меняться в широких пределах у детей разных регионов, поэтому представляет интерес изучение особенностей формирования микробиома в сравнительном аспекте у новорожденных детей Тверского региона.

Цель

Провести мониторинг состава микрофлоры ротовой жидкости, содержимого желудка и толстого кишечника у доношенных и недоношенных новорожденных детей при самопроизвольных родах и оценка метаболической активности кишечных лактобацилл.

Материалы и методы

Проведено исследование микрофлоры указанных биотопов 40 доношенных (контрольная группа) и 60 недоношенных (основная группа) новорожденных детей. Первичный забор материала производился в первые 3–6 суток жизни ребёнка. Работа проводилась с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Материал собирали в стерильные пробирки, в течение 2 часов доставляли в бактериологическую лабораторию Тверского ГМУ. Для выделения факультативно анаэробных и аэробных бактерий использованы следующие питательные среды: хромогенный селективный агар для уропатогенных кишечных бактерий, маннит-солевой агар (M118) — для стафилококков, агар Баэрда-Паркера — для выявления лецитиназной актив-

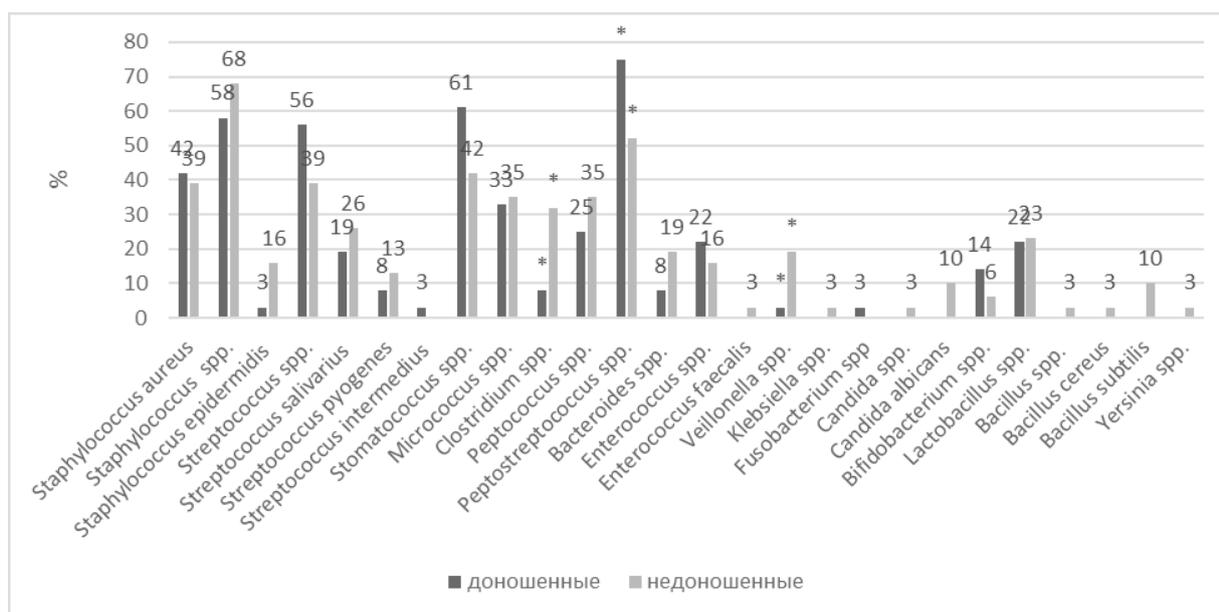


Рис. 1. Частота встречаемости микроорганизмов ротовой жидкости у доношенных и недоношенных новорожденных при самопроизвольных родах. Примечание: * — достоверно значимые значения для микроорганизмов при $p < 0,05$.

ности, 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 дрожжевых грибов рода *Candida*, HiCrom Listeria Agar — для листерий, Mitis Salivarius Agar — для стрептококков (HiMedia). Для культивирования анаэробов использованы бифидоагар и кровяной агар Шедлера.

Идентификация выделенных микроорганизмов проводилась по культуральным, морфологическим, тинкториальным свойствам. Биохимический анализ всех образцов, в том числе и чистых изолятов лактобацилл был осуществлен благодаря системам API (*bioMérieux, France*). Количество выделенных микроорганизмов выражали в Ig КОЕ/мл или КОЕ/г.

Метаболическую активность лактобацилл определяли с помощью метода газовой хроматографии на приборе Хроматэк-Кристалл 5000.2, позволяющий оценить продукцию таких газовых сигнальных молекул как: H_2 , O_2 , N_2 , CO , CH_4 , CO_2 , NO , H_2S .

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

Результаты

В ротовой жидкости у доношенных новорожденных (рис. 1) выделялись в 75% *Peptostreptococcus spp.*, в 61% *Stomatococcus spp.*, в 58% *Staphylococcus spp.*, в 56% *Streptococcus spp.*, в 42% *Staphylococcus aureus*, в 33% *Micrococcus spp.*, в 25% *Peptococcus spp.*, в 22% *Enterococcus spp.*, в 22% *Lactobacillus spp.*, в 19% *Streptococcus salivarius*, в 14% *Bifidobacterium spp.* Менее распространенными (8% и менее) оказались: *Bacteroides spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus intermedius*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp.*

Наибольшее количество 6,8 Ig КОЕ/мл было у *Staphylococcus epidermidis*. В большом количестве (от 4 Ig КОЕ/мл до 6 Ig КОЕ/мл) выделялись: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus pyogenes*, *Stomatococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* В меньшем количестве (менее 4 Ig КОЕ/мл) выделялись *Veillonella spp.* и *Streptococcus intermedius*.

У недоношенных новорожденных в ротовой жидкости (рис. 1) выделялись *Staphylococcus spp.* в 68%, *Peptostreptococcus spp.* в 52%, *Stomatococcus spp.*

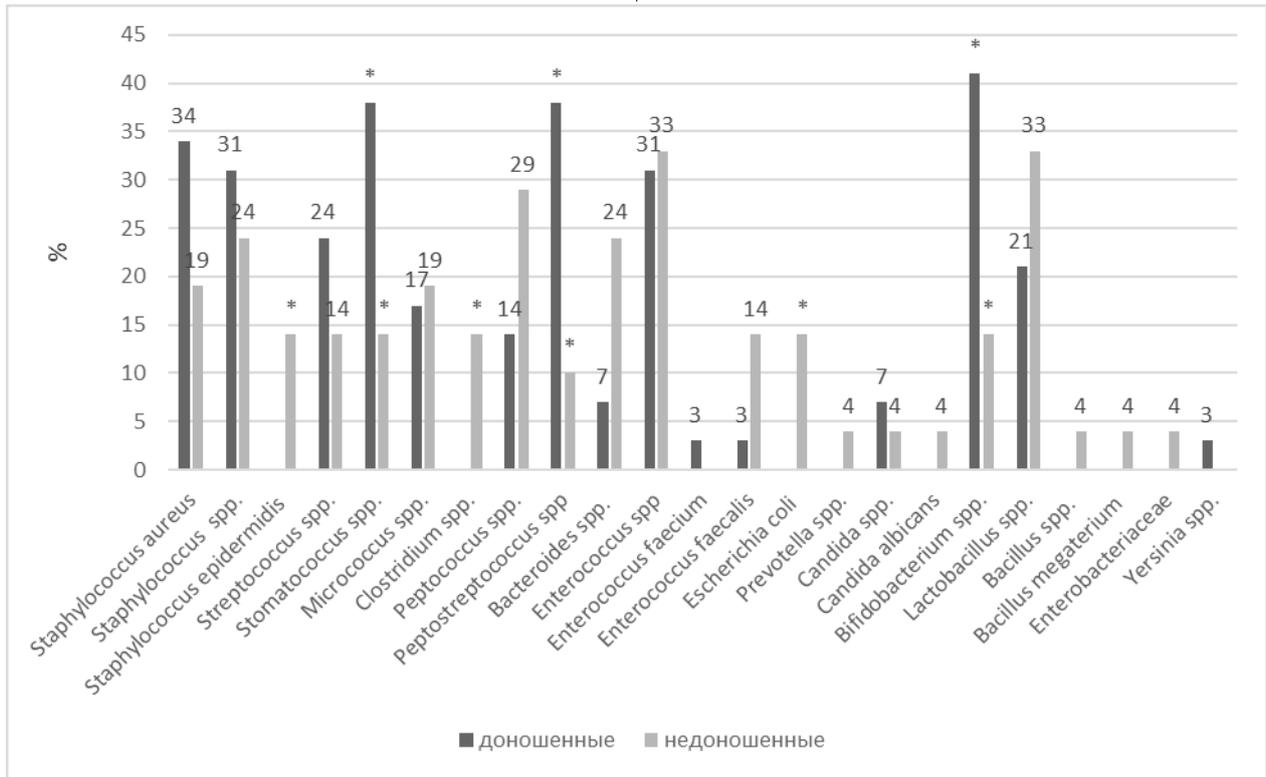


Рис. 2. Частота встречаемости микроорганизмов содержимого желудка у доношенных и недоношенных новорожденных при самопроизвольных родах. Примечание: * — достоверно значимые значения для микроорганизмов при $p < 0,05$.

в 42%, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus spp.* в 39%, *Peptococcus spp.* и *Micrococcus spp.* в 35%, *Clostridium spp.* в 32%, *Streptococcus salivarius* в 26%, *Lactobacillus spp.* в 23%, *Bacteroides spp.* и *Veillonella spp.* в 19%, *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus epidermidis* в 16%, *Streptococcus pyogenes* в 13%. Менее распространенными (10% и менее) оказались: *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Bifidobacterium spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella spp.* и *Yersinia spp.*

Количественный состав микробиоты колебался от 4 lg КОЕ/мл до 6 lg КОЕ/мл: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus salivarius*, *Stomatococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Veillonella spp.*, *Candida spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Yersinia spp.* В меньшем количестве (менее 4 lg КОЕ/мл) выделялись *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella spp.*, *Candida albicans*, *Bacillus spp.*, *Bacillus cereus* и *Bacillus subtilis*.

В содержимом желудка у доношенных новорожденных (рис. 2) выделялись: *Bifidobacterium spp.*

41%, *Peptostreptococcus spp.* и *Stomatococcus spp.* по 38%, *Staphylococcus aureus* 34%, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* 31%, *Streptococcus spp.* 24%, *Lactobacillus spp.* 21%, *Micrococcus spp.* 17%, *Peptococcus spp.* 14%. Менее встречаемыми (7% и менее) оказались: *Bacteroides spp.*, *Candida spp.*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* и *Yersinia spp.*

Наибольшее количество 8,3 lg КОЕ/мл было у *Bacteroides spp.* В большом количестве (от 4 lg КОЕ/мл до 6 lg КОЕ/мл) выделялись: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* В меньшем количестве (менее 4 lg КОЕ/мл) изолировались *Staphylococcus aureus*, *Stomatococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Candida spp.* и *Yersinia spp.*

У недоношенных новорожденных в содержимом желудка (рис. 2) выделялись *Enterococcus spp.* и *Lactobacillus spp.* в 33%, *Peptococcus spp.* в 29%, *Staphylococcus spp.* и *Bacteroides spp.* в 24%, *Staphylococcus aureus* и *Micrococcus spp.* в 19%,

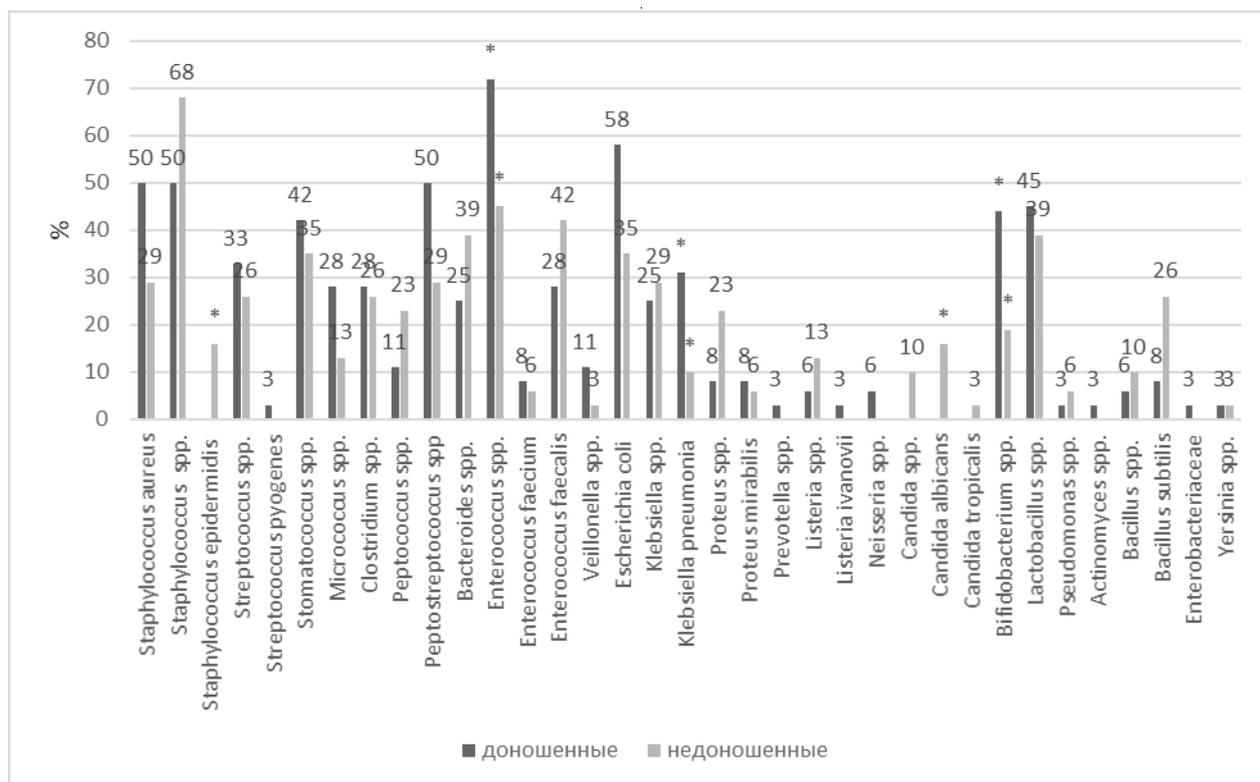


Рис. 3. Частота встречаемости микроорганизмов в содержимом толстой кишки у доношенных и недоношенных новорожденных при самопроизвольных родах. Примечание: * — достоверно значимые значения для микроорганизмов при $p < 0,05$.

Stomatococcus spp., *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и *Bifidobacterium spp.* в 14%. Менее встречаемыми (10% и менее) оказались: *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Candida albicans*, *Bacillus megaterium* и *Enterobacteriaceae*.

Количественный состав микробиоты колебался от 4 lg КОЕ/мл до 6 lg КОЕ/мл: *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Prevotella spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Enterobacteriaceae*. В меньшем количестве (менее 4 lg КОЕ/мл) изолировались *Staphylococcus aureus*, *Stomatococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Bacillus megaterium*.

В содержимом толстой кишки доношенных новорожденных (рис. 3) выделялись *Enterococcus spp.* в 72%, *Escherichia coli* в 58%, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* в 50%, *Bifidobacterium spp.* в 44%, *Stomatococcus spp.* и *Lactobacillus spp.* в 45%, *Streptococcus spp.*

в 33%, *Klebsiella pneumonia* в 31%, *Micrococcus spp.* в 28%, *Clostridium spp.* и *Enterococcus faecalis* в 28%, *Bacteroides spp.* и *Klebsiella spp.* в 25%, *Peptococcus spp.* и *Veillonella spp.* в 11%. Менее встречаемыми (8% и менее) оказались: *Enterococcus faecium*, *Proteus mirabilis*, *Bacillus subtilis*, *Neisseria spp.*, *Prevotella spp.*, *Listeria ivanovii*, *Actinomyces spp.*, *Yersinia spp.* и *Enterobacteriaceae*.

Количественный состав микробиоты колебался от 6 lg КОЕ/мл до 9 lg КОЕ/мл: *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Veillonella spp.*, *Klebsiella pneumonia*, *Listeria ivanovii*, *Neisseria spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Actinomyces spp.* *Enterobacteriaceae* и *Yersinia spp.* Немного в меньшем количестве (от 4 lg КОЕ/мл до 6 lg КОЕ/мл) изолировались: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Stomatococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Proteus mirabilis*, *Prevotella spp.*, *Listeria spp.*, *Pseudomonas spp.* и *Bacillus subtilis*.

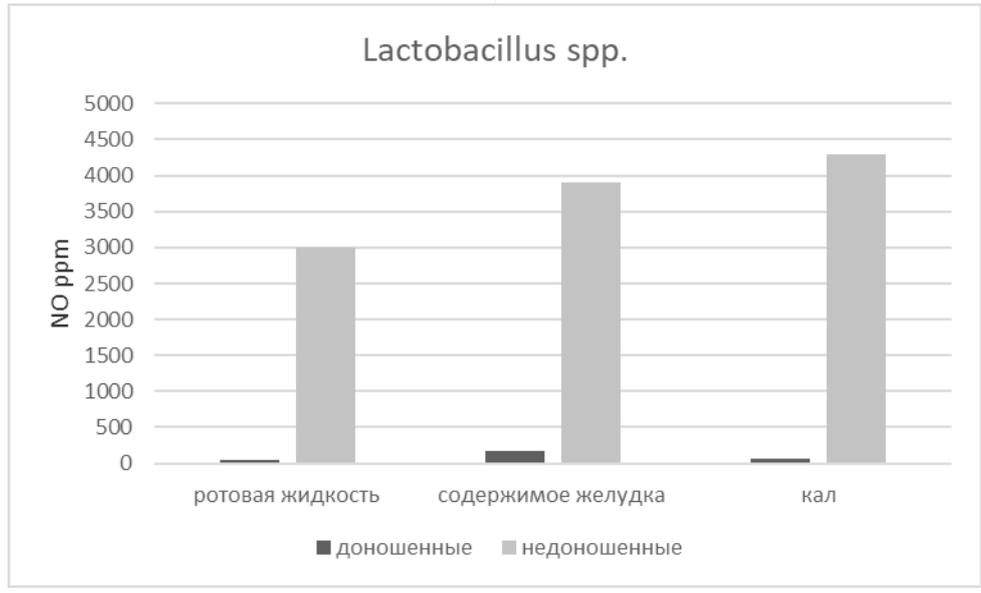


Рис. 4. Продукция NO у лактобацилл, выделенных из кишечника новорожденных.

В содержимом толстой кишки у недоношенных новорожденных (рис. 3) выделялись *Staphylococcus spp.* в 68%, *Enterococcus spp.* в 45%, *Enterococcus faecalis* в 42%, *Bacteroides spp.* и *Lactobacillus spp.* в 39%, *Stomatococcus spp.* и *Escherichia coli* в 35%, *Peptostreptococcus spp.*, *Klebsiella spp.* и *Staphylococcus aureus* в 29%, *Streptococcus spp.*, *Clostridium spp.* и *Bacillus subtilis* в 26%, *Peptococcus spp.* и *Proteus spp.* в 23%, *Bifidobacterium spp.* в 19%, *Staphylococcus epidermidis* и *Candida albicans* в 16%, *Micrococcus spp.* и *Listeria spp.* в 13%. Менее распространенными (10% и менее) оказались: *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus spp.*, *Candida spp.*, *Enterococcus faecium*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas spp.*, *Veillonella spp.*, *Candida tropicalis* и *Yersinia spp.*

Количественный состав микробиоты колебался от 6 lg КОЕ/мл до 8 lg КОЕ/мл: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Veillonella spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bacillus subtilis* и *Yersinia spp.* Немного в меньшем количестве (от 4 lg КОЕ/мл до 6 lg КОЕ/мл) изолировались: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Stomatococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Listeria spp.*, *Candida spp.*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Pseudomonas spp.*, *Bacillus spp.*

Взаимоотношения между растущим организмом и его микробиотой является важным фактором, опреде-

ляющим рост, развитие, здоровье ребенка. В процессе своей жизнедеятельности **лактобациллы**, как представители нормобиоты человека, вырабатывает простые газовые молекул, которые регулируют внутри- и межклеточной коммуникации (H_2 , NO, H_2S , CH_4 , CO). Среди них самыми преобладающими являлись оксид азота и диоксид углерода (NO и CO_2). Углекислый газ участвует в метаболизме бактерий, а NO являются газовыми сигнальными молекулами, которые вырабатывались в 30–40 раз больше у лактобацилл недоношенных детей, чем доношенных детей (рис. 4).

Стафилококки, также, как и лактобациллы, продуцируют газовые сигнальные молекулы (рис. 5). Одни из них участвуют в прямом метаболизме бактерий (O_2 , N_2 , CO_2), другие выполняют координирующую функцию, участвуя в межмикробном обмене информации, а также влияя на функциональную активность основных систем органов.

Преобладающей и значимой газовой сигнальной молекулой является NO, которая в 1,3 раза больше выделяется у стафилококков, изолированных у недоношенных детей, чем доношенных детей.

Обсуждение

В ротовой жидкости у недоношенных детей высевались больше следующие микроорганизмы по сравнению с доношенными: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.* и *Veillonella spp.* в 1,5 раза, но в количестве на 1–1,5 lg КОЕ/мл меньше; а также *Clostridium spp.*, *Bacteroides*

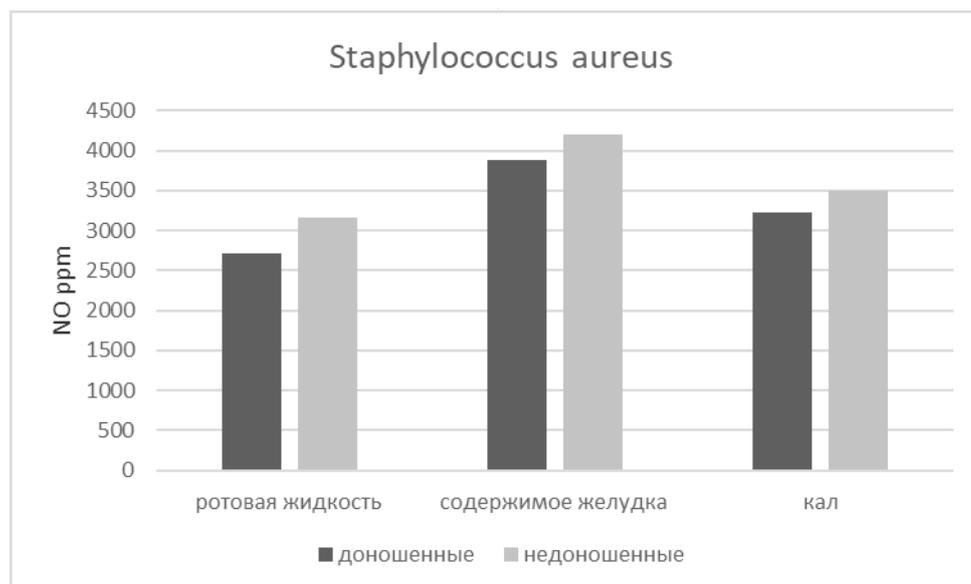


Рис. 5. Продукция NO у *Staphylococcus aureus*, выделенных из кишечника новорожденных.

spp. и *Veillonella spp.* в 2–3 раза. В 2–10% случаях выявлялись микроорганизмы, не встречаемые у доношенных новорожденных: *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella spp.*, *Candida spp.*, *Bacillus spp.* и *Yersinia spp.* в количестве 3,1–5,5 lg КОЕ/мл. У недоношенных новорожденных выделялись меньше следующие микроорганизмы по сравнению со второй группой: *Peptostreptococcus spp.* и *Stomatococcus spp.* примерно на 20%, а также *Bifidobacterium spp.* в 2 раза и в количестве 4,7 lg КОЕ/мл.

В содержимом желудка у недоношенных новорожденных выделялись меньше следующие микроорганизмы по сравнению с доношенными детьми: *Peptostreptococcus spp.* в 3,5 раза, *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* в 1,5 раза, *Bifidobacterium spp.* в 3 раза. В группе недоношенных детей высевались больше следующие микроорганизмы по сравнению со второй группой: *Peptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Enterococcus faecalis* в 2 раза, а также *Lactobacillus spp.* в 1,5 раза. В 4–14% случаях выявлялись микроорганизмы, не встречаемые у доношенных новорожденных: *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium spp.*, *Escherichia coli*, *Prevotella spp.*, *Bacillus spp.* в количестве 3,3–5,1 lg КОЕ/мл.

В содержимом толстого кишечника у доношенных в отличие от недоношенных новорожденных спектр микрофлоры был более разнообразным за счет присутствия *Streptococcus pyogenes*, *Prevotella spp.* и *Listeria ivanovii*, *Neisseria spp.*, *Actinomyces spp.* и *Enterobacteriaceae*. У недоношенных новорожденных выделялись меньше следующие микроорганизмы по сравнению с доношенными детьми: *Bifidobacterium*

spp. в 2 раза и в количестве 6,7 lg КОЕ/г., *Staphylococcus aureus* в 2 раза и в количестве 4,6 lg КОЕ/г., *Peptostreptococcus spp.* и *Enterococcus spp.* в 1,5 раза. В группе недоношенных детей высевались больше следующие микроорганизмы по сравнению со второй группой: *Proteus spp.* и *Bacillus spp.* в 3 раза, стафилококки (кроме *Staphylococcus aureus*) чаще примерно на 20%. У недоношенных детей выявлялись микроорганизмы, которые не встречались у доношенных новорожденных: *Staphylococcus epidermidis*, *Candida spp.*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Pseudomonas spp.* в 5–15% и в количестве у *Staphylococcus epidermidis* 6,1 ± 0,8 lg КОЕ/г и *Candida spp.* 4–5,1 lg КОЕ/г.

Среди разнообразных регуляторов внутри- и межклеточной коммуникации в организме млекопитающих помимо известных сигнальных молекул (аминокислот, биогенных аминов, пептидов, катехоламинов, эндорфинов, гормонов и т.д.) особая роль принадлежит простейшим по химической структуре газообразным соединениям микробного происхождения (оксид азота-NO, оксид углерода-CO, сероводород- H₂S, водород -H₂, метан- CH₄, аммиак- NH₃ и другие). Хотя точные концентрации газов в тканях до настоящего времени отсутствуют, доказано, что многие из них способны проявлять разнообразные физиологические эффекты практически в каждом органе человека, а в определенных условиях участвовать и в патофизиологии тех или иных заболеваний. Оксид азота регулирует региональный ток крови, перистальтику кишечника, транспорт воды и электролитов, иммунитет, энергетический метаболизм. Оксид углерода имеет кардиопротективный эффект: защищает ткани от гипоксии и реперфузионных повреждений;

подавляет формирование атеросклеротических бляшек и противовоспалительный эффект: ингибирует активацию и пролиферацию E-эффекторных клеток, подавляет образования гистамина базофилами, ингибирует миграцию полиморфоядерных клеток.

Lactobacillus spp., выделенные из кишечника недоношенных в большем количестве, чем у доношенных выделяют сигнальные молекулы, в частности NO и CO₂, и таким образом участвуют в регуляции обменных процессов у ребенка. Причем это разница между доношенными и недоношенными по NO заметна в ротовой жидкости и желудочно-кишечном тракте. В верхних дыхательных путях продукция NO практически отсутствуют в обеих группах новорожденных. *Staphylococcus aureus* продуцирует CO₂ примерно одинаково в обеих группах. Сигнальные молекулы NO продуцируются чаще у стафилококков, изолированных у недоношенных детей, чем у доношенных детей, особенно выделенных из верхних дыхательных путей (в 1,4 раза больше).

Вывод

Гестационный возраст влияет на формирование микробиоты. У недоношенных новорожденных в ротовой жидкости и в желудочно-кишечном тракте на фоне снижения нормальной микрофлоры (бифидумбактерий, лактобактерий) отмечается увеличение частоты и количества патогенной и условно-патогенной микро-

флоры: *S. aureus*, *Clostridium spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Veillonella*, *Candida albicans*. В ротовой жидкости у недоношенных новорожденных отмечается дисбактериоз с преобладанием условно-патогенной микрофлоры *Clostridium spp.*, *Veillonella spp.*, *Bacillus spp.* и *Candida albicans*, в количестве 3,4–5,5 Ig КОЕ/мл. У недоношенных новорожденных в желудке явной картины дисбактериоза не отмечено, хотя встречаемость *Bifidobacterium spp.* была в 3 раза меньше, чем у доношенных, а *Lactobacillus spp.* — в 1,5 раза больше. У недоношенных детей в толстом кишечнике выявлено наличие дисбактериоз 1–2 степени, о чем свидетельствует выделение *Bifidobacterium spp.* примерно в 2 раза реже, *Lactobacillus spp.* — в 1,3 раза реже, *Escherichia coli* — в 1,8 раз реже, а *Bacteroides spp.* и *Enterococcus faecalis* в 1,5 раза чаще. Только у недоношенных изолировались *Candida spp.* (в 10–16%).

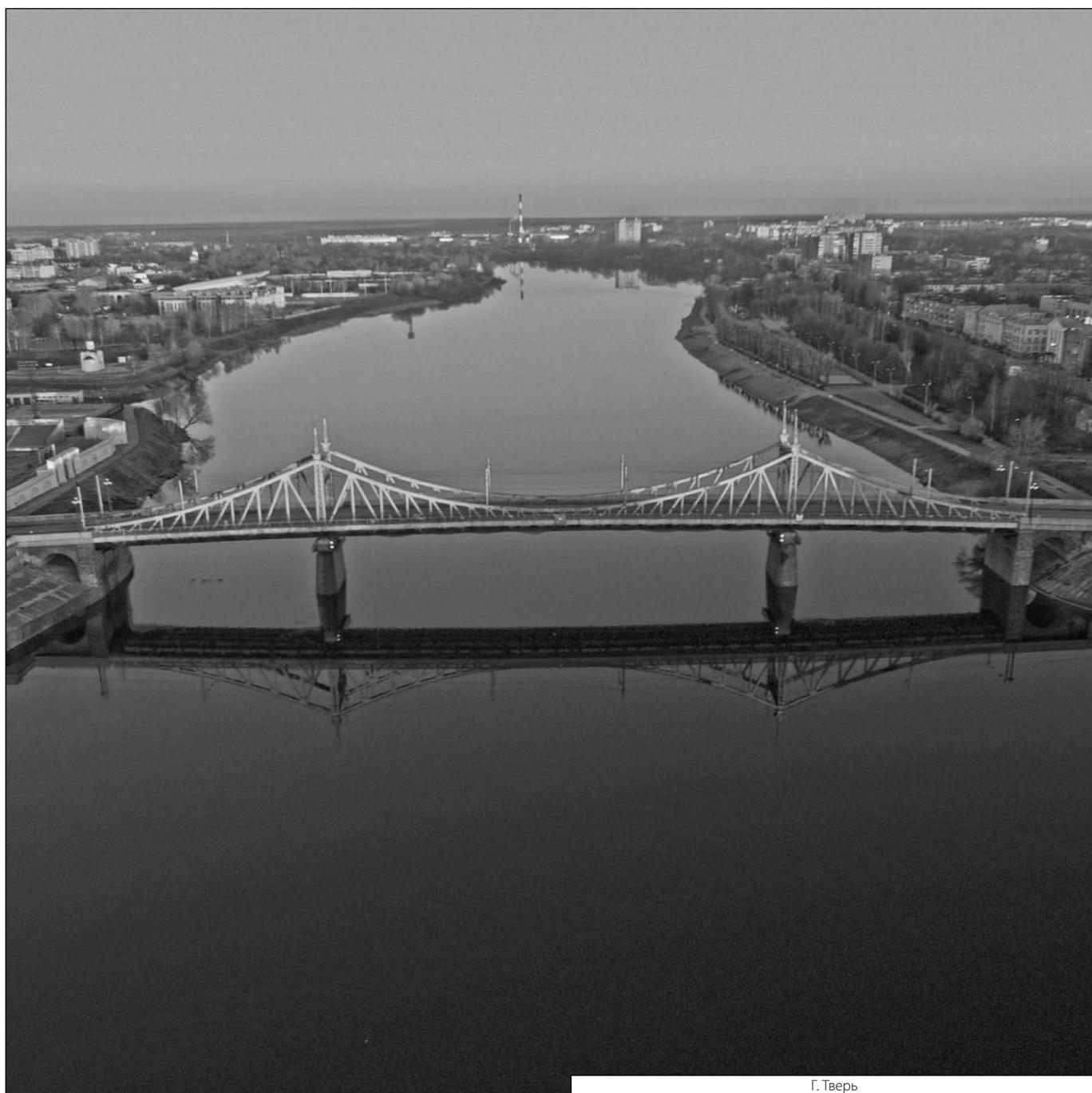
Лактобациллы, изолированные из желудочно-кишечного тракта, а также стафилококки, выделенные из верхних дыхательных путей и ЖКТ, недоношенных детей в большем количестве, чем у доношенных продуцируют оксид азота, превалирующую газовую сигнальную молекулу, и таким образом, оказывают большое влияние на региональный ток крови, перистальтику кишечника, транспорт воды и электролитов, иммунитет, энергетический метаболизм, а также сердечно-сосудистую и другие системы новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

- Gregory K. E. Influence of maternal breast milk ingestion on acquisition of the intestinal microbiome in preterm infants / K. E. Gregory, B. S. Samuel, P. Houahtelina, G. Shan, F. M. Ausubel, R. I. Sadrejev, W. A. Walker // *Micrpbjome*. — 2016. — Vol. 4. — P. 68. PMID: PMC5200970. doi: 10.1186/s40168-016-0214-x.
- Малыгина О. Г. Формирование микробиоценоза толстой кишки у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела в условиях стационара / О. Г. Малыгина, Т. А. Бажукова, Е. В. Лобанова, Г. Н. Чумакова // *Экология человека*. — 2013.03. — С. 28–33.
- Николаева И. В. Кишечная микрофлора у здоровых детей раннего возраста / И. В. Николаева, В. А. Анохин, И. А. Айнутдинова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2009. — № 2. С. 30–33.
- Захарова И. Н. Особенности становления кишечной микрофлоры у детей раннего возраста / И. Н. Захарова, Дмитриева Ю. А. // *Педиатрия*. — 2014. — Том 93, № 6. https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/343/2014_6_4158.pdf
- Захарова И. Н. Качественное питание — здоровое будущее / И. Н. Захарова // *Журнал «Детский доктор»*. — 2016. — Том 4, № 4. — С. 3–4.
- Червинец В. М. Микробиота желудочно-кишечного тракта новорожденных первого месяца жизни в Тверской области / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, О. А. Петрова, Л. К. Антонова, С. В. Погасян, Е. Б. Ганина, А. Ю. Миронов // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2018. — Том 63, № 9. — DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-9-588-592>.
- Петрова О. А. Микробиота недоношенных детей при применении антибиотиков / О. А. Петрова, В. М. Червинец, Ю. В. Червинец // *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. — 2019. — № 3. — С. 8. [Электр. псупс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/OAP-2019-3.pdf>). DOI:10.24411/23
- Червинец В. М. Динамика колонизации микробиотой недоношенных детей на первой недели жизни / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, С. С. Борисова, О. А. Петрова, Л. К. Антонова // *Материалы XI съезда Всероссийского научно-практического Общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. «Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения»*. — (16–17ноября) 2017 г. Москва. — Стр. 494.
- C. Dahl, H. Stigum, J. Valeur, et al. Preterm infants have distinct microbiomes not explained by mode of delivery, breastfeeding duration or antibiotic exposure. *International Journal of Epidemiology*, 2018, 1–12. doi: 10.1093/ije/dyy064
- Barbara Warner. Other intestinal microflora of premature babies. WestMedGroup. All rights reserved. 2020. <https://westmedgroup.ru/inaya-kishechnaya-mikroflora-nedonoshennykh-detej>

11. Червинец В. М. Метаболическая активность лактобацилл желудочно-кишечного тракта человека / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, О. А. Петрова, Э. С. Кравчук // Всероссийская научно-практическая конференция микробиология: от микроскопа до геномного анализа. — Санкт-Петербург. 17–18 мая 2018 г. — Стр. 175.
12. Червинец В. М. Метаболическая активность высокоантагонистических штаммов лактобацилл здорового человека / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, Е. А. Беляева, О. А. Петрова, Е. Б. Ганина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2018. 4 июль-август. Москва. — Стр. 11–17.
13. Шендеров Б. А. Роль эндогенных и микробных газовых молекул в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Вестник восстановительной системы 2015, № 5, с. 58–65.

© Петрова Ольга Александровна (ollgar@mail.ru), Червинец Вячеслав Михайлович (chervinets@mail.ru),
Червинец Юлия Вячеславовна (julia_chervinets@mail.ru), Григорьянц Элина Олеговна (lina.grigo@gmail.com).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Тверь