

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА/CLINICAL LABORATORY MEDICINE

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.15> EDN: NHRTEd

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ МИКРОБИОТЫ И ФАКТОРОВ ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА В СЛИЗИСТЫХ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА НОВОРОЖДЁННЫХ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Научная статья

Омарова С.М.^{1,*}, Алиева А.И.², Акаева Ф.С.³, Касумова А.М.⁴, Гарунова С.Р.⁵¹ ORCID : 0000-0002-4034-0742;² ORCID : 0000-0003-2665-9981;³ ORCID : 0000-0002-1356-1013;⁴ ORCID : 0000-0002-6468-8743;⁵ ORCID : 0009-0007-6767-3217;^{1, 2, 3, 4, 5} Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (omarovanpo[at]mail.ru)

Предложена: 17.04.2026; Принята: 07.07.2026; Опубликовано: 17.07.2026

Аннотация

Инфекции, специфичные для перинатального периода в структуре причин младенческой смертности, составляют около 30%. Инфекции дыхательных путей представляют собой одну из наиболее значимых проблем в неонатальном периоде. Их высокая распространенность, склонность к тяжелому течению, высокий риск развития осложнений и неблагоприятных исходов обуславливают их особую важность среди патологий новорожденных.

Настоящее исследование было направлено на всесторонний анализ состава микробиоты и экспрессии ключевых маркеров врожденного иммунитета (TLR2, TLR4, HBD-1, HBD-2, TNF α и NF-kB) в слизистых оболочках верхних дыхательных путей. Особое внимание уделялось изучению изменений этих показателей в условиях внутриутробного инфицирования плода и развития ранней неонатальной инфекционной патологии у новорожденных. Этиологическая структура инфекционной патологии респираторного тракта у новорождённых, находящихся в отделении реанимации, представлена широким спектром возбудителей с высокой резистентностью к антибиотикам. Среди выделенных микроорганизмов с ИВП органов дыхания по частоте лидируют *K. pneumoniae* (19,7%), *E. coli* (17,1%), *S. epidermidis* (17,5%) и *P. aeruginosa* (11%).

Иммунологические показатели (распознающие структуры — TLR2, TLR4, дефенсины HBD1, HBD-2, провоспалительный цитокин TNF α и фактор транскрипции NF-kB) у новорождённых с внутриутробным инфицированием и с РНП изменяются неоднозначно. Выявлена тенденция к снижению экспрессии генов TLR2, TLR4 и увеличению экспрессии генов TNF α и NF-kB. Эти изменения, по-видимому, связаны с конкретным возбудителем инфекции, что позволяет предположить его прямое воздействие на компоненты врожденного иммунитета через факторы патогенности.

Ключевые слова: новорожденные, внутриутробное инфицирование, ранняя неонатальная инфекционная патология, противомикробные пептиды, цитокины, врожденный иммунитет.

LABORATORY METHODS FOR ASSESSING MICROBIOTA AND INNATE IMMUNITY FACTORS IN THE MUCOSA OF THE RESPIRATORY TRACT OF NEWBORNS WITH INFECTIOUS AND INFLAMMATORY PATHOLOGY

Research article

Omarova S.M.^{1,*}, Alieva A.I.², Akaeva F.S.³, Kasumova A.M.⁴, Garunova S.R.⁵¹ ORCID : 0000-0002-4034-0742;² ORCID : 0000-0003-2665-9981;³ ORCID : 0000-0002-1356-1013;⁴ ORCID : 0000-0002-6468-8743;⁵ ORCID : 0009-0007-6767-3217;^{1, 2, 3, 4, 5} Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

* Corresponding author (omarovanpo[at]mail.ru)

Suggested: 17.04.2026; Accepted: 07.07.2026; Published: 17.07.2026

Abstract

Infections specific to the perinatal period account for about 30% of the causes of infant mortality. Respiratory tract infections are one of the most significant problems in the neonatal period. Their high prevalence, tendency to be severe, and high risk of complications and adverse outcomes make them particularly important among neonatal pathologies.

The present study was aimed at a comprehensive analysis of the composition of the microbiota and the expression of key markers of innate immunity (TLR2, TLR4, HBD-1, HBD-2, TNF α and NF-kB) in the mucous membranes of the upper respiratory tract. Special attention was paid to the study of changes in these indicators in the conditions of intrauterine infection of the fetus and the development of early neonatal infectious pathology in newborns. The etiological structure of infectious

pathology of the respiratory tract in newborns in the intensive care unit is represented by a wide range of pathogens with high resistance. Among the microorganisms isolated from respiratory tract infections, the most common are *K. pneumoniae* (19,7%), *E. coli* (17,1%), *S. epidermidis* (17,5%) and *P. aeruginosa* (11%).

Immunological indicators (recognizing structures – TLR2, TLR4, defensins HBD1, HBD-2, pro-inflammatory cytokine TNF α and transcription factor NF-kB) in newborns with intrauterine infection and with RNP change ambiguously. A tendency to decrease the expression of TLR2, TLR4 genes and increase the expression of TNF α and NF-kB genes was revealed. These changes appear to be related to the specific infectious agent, suggesting that it directly affects innate immune components through its pathogenic factors.

Keywords: newborns, intrauterine pneumonia, early neonatal pneumonia, antimicrobial peptides, cytokines, innate immunity.

Введение

Изучение патогенеза и диагностических подходов к ИВП новорожденных требует глубокого понимания клинических, микробиологических и иммунологических характеристик данной нозологии. Иммунные дисфункции, способствующие развитию инфекционного процесса, могут быть детерминированы как на уровне новорожденного, так и на уровне материнского организма. На сегодняшний день отсутствует единая концептуальная модель развития ИВП дыхательных путей [1 С. 53-59], [3], [4].

Существует множество этиопатогенетических механизмов, способных вызвать внутриутробную инфекцию (ВУИ) и/или развитие инфекционных заболеваний в раннем неонатальном периоде (РНП) [5], [6], [7]. Считается, что ВУИ и/или инфекции, приобретенные ребенком после рождения, в подавляющем большинстве случаев (более 50%) провоцируют развитие воспалительных процессов, наиболее часто — пневмонии [8], [9, С. 55-63]. Болезни органов дыхания у новорожденных занимают лидирующие позиции среди причин детской смертности [10, С. 14], [11, С. 798-814], [12, С. 298-304]. Согласно исследованию Д.Ю. Овсянникова (2022), ключевым фактором риска развития пневмонии у младенцев, получающих искусственную вентиляцию легких, является инфекционный агент [13, С. 214-218].

Новорожденные подвержены развитию инфекционных осложнений по двум основным причинам: специфике госпитальных микроорганизмов и особенностям их собственной иммунной системы [14, С. 163-164], [15, С. 76-79], [16, С. 849-851]. В частности, одним из ключевых факторов, увеличивающих вероятность возникновения внутриутробной пневмонии, является ослабленное состояние иммунитета [13, С. 218-221], [17, С.18-20].

Иммунная защита младенцев ещё не полностью сформирована, что ограничивает их способность адекватно реагировать на факторы окружающей среды, особенно на инфекции. Эта уязвимость особенно актуальна для детей, живущих в густонаселенных городских условиях, где контакты между людьми и присутствие патогенов более вероятны [18].

Иммунитет доношенного здорового новорожденного по своей природе имеет некоторые особенности, которые позволяют описывать его как состояние физиологической недостаточности иммунных механизмов [19, С. 48], [20, С. 22]. Адаптивная часть иммунной системы находится в стадии значительной незрелости: отсутствует иммунологическая память, а способность вырабатывать специфические антитела против конкретных микроорганизмов снижена [21, С. 53-55]. Чтобы восполнить эту недостаточность, обусловленную функциональной неполноценностью регулирующих и эффекторных клеток, иммунная система новорожденного полагается на пассивно полученные антитела из сыворотки и секретов.

Слизистая оболочка дыхательных путей выступает как первичный физиологический щит, реагирующий на вторжение патогенных микроорганизмов. Она активно участвует в работе местного, мукозального, врожденного иммунитета, что особенно важно в начальный период после рождения [22, С.120].

Ключевыми элементами врожденного иммунитета, отвечающими за идентификацию патогенов, являются Toll-подобные рецепторы (TLRs), цитокины, антимикробные пептиды и другие молекулы.

Процесс активации врожденного иммунитета инициируется распознаванием общих, консервативных структур патогенов (паттернов), которые воспринимаются Toll-подобными рецепторами. Идентификация микробных агентов служит фундаментальным процессом в иммунном ответе, сопровождающимся развитием воспаления [23, С. 109-111]. Обнаружение специфического паттерна запускает каскад сигнальных реакций, формирующих первую линию обороны организма от микробов. Исследование экспрессии молекул врожденного иммунитета в дыхательных путях новорожденных имеет ключевое значение для понимания их уязвимости к инфекциям и развития респираторных заболеваний. Известно, что TLRs, являясь первыми «сторожами» иммунной системы, способны распознавать широкий спектр микробных патогенов. Их активация запускает каскад реакций, направленных на элиминацию возбудителя и восстановление гомеостаза. Однако, в раннем постнатальном периоде иммунная система новорожденного еще не полностью сформирована, что делает его особенно восприимчивым к различным инфекциям, включая пневмонию и сепсис.

Особый интерес представляет изучение TLR2 и TLR4, которые играют центральную роль в распознавании бактериальных липополисахаридов и липопептидов. Активация этих рецепторов приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей, в частности, транскрипционного фактора NF-kB. NF-kB, в свою очередь, регулирует экспрессию множества генов, кодирующих провоспалительные цитокины, такие как TNF- α , которые играют важную роль в развитии воспалительной реакции и привлечении других иммунных клеток к очагу инфекции.

Среди защитных соединений, синтезируемых эпителиальными клетками дыхательных путей, особое место занимают антимикробные пептиды (AMPs), такие как HBD-1 и HBD-2. Эти пептиды обладают прямым бактерицидным действием, а также могут модулировать воспалительный ответ. Их роль в защите слизистых оболочек

от патогенов неоспорима. Однако, на разных этапах развития человека, включая период новорожденности, уровень экспрессии AMPs может значительно варьироваться, что влияет на эффективность врожденного иммунитета.

Таким образом, целью данного исследования является всестороннее изучение экспрессии TLR2, TLR4, HBD-1, HBD-2, NF- κ B и TNF- α в слизистых оболочках дыхательных путей новорожденных. Сравнительный анализ позволит выявить возможные нарушения в работе системы врожденного иммунитета у младенцев с инфекционно-воспалительными заболеваниями и респираторным дистресс-синдромом. Полученные результаты могут способствовать разработке новых стратегий профилактики и лечения данных состояний, а также улучшению исходов заболеваний у новорожденных.

С помощью биоинформатических подходов были идентифицированы характерные маркеры. Среди выявленных компонентов обнаружен сигнальный каскад, который, предположительно, поэтапно активируется при столкновении с патогеном: сначала рецепторная система, затем вторичные медиаторы и, наконец, эффекторные молекулы. В рамках данной работы было исследовано проявление генов TLR2 и TLR4, ответственных за распознавание наиболее распространенных бактерий, с которыми иммунитет младенца сталкивается на ранних этапах жизни. Оценена также активность гена транскрипционного фактора NF- κ B, запускающего экспрессию врожденных иммунных эффекторных молекул. Эти процессы, в свою очередь, инициируют воспалительные реакции в ответ на проникновение возбудителя.

В исследование был также включен анализ других молекул: цитокина TNF α и антимикробных пептидов HBD-1 и HBD-2. TNF α является провоспалительным цитокином, участвующим в развитии воспаления при вторжении патогенных микроорганизмов. HBD-1 и HBD-2 — это антимикробные пептиды из семейства дефенсинов. При этом HBD-1 присутствует постоянно, и его уровень часто определяется генетическим профилем, тогда как HBD-2 — индуцируемый пептид, чья экспрессия активируется под действием специфических стимулов.

Широкое распространение внутриутробных и послеродовых инфекций, их тяжелое течение, сопровождающееся неспецифическими клиническими симптомами, создают серьезные трудности в диагностике. Идентификация возбудителей и интерпретация полученных данных осложняются, особенно учитывая появление микробных штаммов, устойчивых к антибиотикам. Летальность высокая, в случаях диагностики тяжелых форм внутриутробных и послеродовых инфекций среди новорожденных, подчеркивает острую необходимость в разработке и внедрении передовых методов микробиологической и иммунологической диагностики. Это также требует уточнения существующих диагностических критериев и совершенствования адекватной терапии для борьбы с инфекционно-воспалительными заболеваниями у новорожденных.

Цель исследования: установить видовой состав ключевых возбудителей инфекций нижних дыхательных путей. Оценить уровень экспрессии маркеров видового иммунитета у новорожденных, страдающих внутриутробными инфекциями и инфекционными поражениями дыхательных путей в раннем неонатальном периоде.

Материал и методы

Исследования проводили на базе централизованной клиничко-диагностической и бактериологической лаборатории «Республиканского центра инфекционных болезней» МЗ РД (РЦИБ), «Республиканской клинической больницы» МЗ РД (РКБ) г. Махачкала и на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Клинический материал от новорожденных, полученный от 230 с ВУИ и 246 с РНП с симптомами инфекций респираторного тракта, находившихся на лечении в педиатрическом отделении родильного дома №3 Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Дагестан, послужил основой для данного исследования. Было проанализировано 936 образцов, из которых удалось выделить и идентифицировать до уровня рода или вида 587 штаммов микроорганизмов, согласно приказу № 464н от 18.05.21, регламентирующему проведение лабораторных исследований. Идентификация выделенных культур проводилась с использованием современных бактериологических анализаторов: Vitek 2 Compact (BioMérieux, Франция) для автоматизированного биохимического анализа и Vitek MS (BioMérieux, Франция) — метода времяпролетной масс-спектрометрии с применением матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации. Чувствительность всех идентифицированных микроорганизмов к антибактериальным препаратам определялась в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04.

Для количественной оценки иммунологических параметров, включая уровни интерлейкинов 4, 6 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), использовалась сыворотка крови. Исследования проводились с применением иммуноферментной тест-системы («Вектор-БЕСТ») и автоматического анализатора «Лазурит» ("Dynex", США).

Анализ экспрессии генов врожденного иммунитета, а именно TLR2, TLR4, HBD-1, HBD-2, TNF α и NF κ B, выполнялся на базе выделенной из клинического материала РНК. Для выделения РНК применялся набор «РИБОсорб» (ИЛС, РФ). Далее, с использованием набора «ОТ-1» (Синтол, РФ), проводилась обратная транскрипция. Приготовление реакционных смесей для полимеразной цепной реакции (ПЦР) осуществлялось с применением Hot Start Taq DNA Polymerase (Синтол, РФ). Амплификация проводилась в ПЦР-амплификаторе с функцией real-time ПЦР (ПЦР-PB) модели ДТ96 (ДНК-технология, РФ). Уровень экспрессии генов оценивался относительно экспрессии референсного гена β -актина.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программного обеспечения StatTech v. 4.0.7, разработанного ООО «Статтех» (Россия).

В связи с количественным разнообразием наблюдений в исследуемых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Основные результаты и обсуждение

В группу наблюдения с диагнозом внутриутробная инфицированность плацентарного происхождения были включены 230 с ВУИ и 246 новорожденных с проявлениями ранней неонатальной инфекции дыхательных путей, наблюдавшихся в отделении реанимации новорожденных родильного дома №3 в период с 2023 по 2025 год.

Образцы крови, трахеобронхиального аспирата, мазка из зева и выделений из нижних дыхательных путей были направлены на микробиологическое исследование. У 213 из 230 обследованных (87,5%) бактериологические посевы продемонстрировали положительные результаты. Сравнение данных настоящего проспективного анализа с предыдущими ретроспективными исследованиями (2023–2024 гг.) показало высокую степень согласованности. Доминирующим возбудителем во всех случаях был *Staphylococcus epidermidis* — его частота составила 17,6% в текущем исследовании и 17,1% в предыдущих работах. Полученные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Результаты микробиологического исследования новорожденных с ВУИ респираторного тракта

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.15.1>

Выделенные микроорганизмы	Биоматериал							
	Мазок из зева		Отделяемое ВДП		ТБА		Кровь	
	абс. цифры	%	абс. цифры	%	абс. цифры	%	абс. цифры	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24	17,1	26	20,9	28	21,7	12	57,2
<i>Streptococcus oralis</i>	20	14,2	-	-	23	17,8	-	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	17	12,1	15	12,1	17	13,2	9	42,8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	16	11,4	26	20,9	13	10,1	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	14	10	10	8,1	13	10,1	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	9,2	11	8,8	18	13,9	-	-
<i>Candida albicans</i>	10	7,1	5	4,1	9	6,9	-	-
<i>Staphylococcus cohnii</i>	8	5,7	31	25,0	4	3,1	-	-
<i>Staphylococcus capitis</i>	6	4,2	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus mitis</i>	4	2,8	-	-	4	3,1	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	2,8	-	-	-	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	4	2,8	-	-	-	-	-	-

Примечание: n= 230; достоверность различий между группами при $p<0,001$

Сравнительный анализ таксономических групп УПМ показал значимые различия в разнообразии микрофлоры и уровнях её выявления в зависимости от исследуемых объектов. Изученный материал позволил выделить и определить до уровня вида 414 штаммов различных таксонов. Наибольшую концентрацию микроорганизмов продемонстрировал зев — 140 штаммов (33,8%), тогда как минимальную — кровь — 21 штамм (5,2%). Доля положительных бактериологических посевов составила 64,8%. Чаще всего у пациентов выявлялись заражения зева — 61,3%, трахеобронхиального отдела дыхательных путей — 59,3% и верхних дыхательных путей — 52,4% ($p<0,05$).

Поскольку основную долю изученных биоптатов составили урогенитальные патогенные микробы (УПМ), для оценки их этиологического значения проведён подсчёт изолятов из тканей биопсии, зева и внебрюшных дренажных путей. Под этиологически значимым считалась концентрация микроорганизмов, выделенная из тканей биопсии — не менее 10^3 КОЕ/мл, из зева и внебрюшных дренажных путей — от 10^4 КОЕ/мл.

Современные методологические рекомендации по лабораторной диагностике РНП предусматривают многоступенчатый подход из-за высокой степени сходства биохимических реакций и выраженной родственности представителей условно-патогенных энтеробактерий. Для улучшения точности и результативности проводимых исследований были внедрены опытные партии хромогенных питательных сред. Эти среды предназначены для одновременного выделения и установления видовой принадлежности патогенных энтеробактерий. В методику анализа мазков из области бронхов, пораженных туберкулезом, а также смывов из верхних дыхательных путей были включены специфические хромогенные среды: *E. coli*-колиформ-*Proteus* хром агар и *Klebsiella* хром агар.

Данный подход позволяет оперативно дифференцировать и идентифицировать основные, клинически значимые условно-патогенные энтеробактерии, включая *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp. и *Enterobacter* spp., благодаря выявлению присущих им ферментативных активностей.

Исследовались две группы пациентов: новорожденные с нозокомиальными пневмониями, затрагивающими респираторный тракт (РНП) (246 младенцев), и контрольная группа здоровых младенцев (103 ребенка). Выявлены различия в оказании интенсивной терапии. У детей с РНП наблюдалось статистически значимо более частое применение вазоактивных препаратов ($p = 0,009$) и повышенная потребность в экстренной реинтубации ($p = 0,02$) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, младенцы с РНП требовали значительно более длительной искусственной вентиляции легких, как в условиях отделения интенсивной терапии, так и за все время пребывания в стационаре ($p < 0,001$).

Источники инфицирования РНП дыхательных путей у новорожденных определялись с использованием стандартного бактериологического метода. Он включал установление этиологической структуры выделенных микроорганизмов и их количественную оценку с целью определения степени клинической значимости. Базовые данные были получены из результатов скрининговых обследований контрольных групп, а микрофлора исследовалась через 48–72 часа после рождения.

Значимой для этиологии заболевания считалась концентрация микрофлоры от 104 КОЕ/мл для туберкулезных бронхиальных аспиратов (ТБА) и от 106 КОЕ/г для мазков с задней стенки глотки и верхних дыхательных путей.

У 246 обследованных новорожденных было выделено и идентифицировано 348 штаммов микроорганизмов в концентрациях, признанных этиологически значимыми. Этиологический состав РНП у исследованных младенцев приведен в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты микробиологического исследования новорожденных с РНП органов дыхания

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.15.2>

Выделенные микроорганизмы	Биоматериал							
	мазок из зева		отделяемое ВДП		ТБА		кровь	
	абс. цифры	%	абс. цифры	%	абс. цифры	%	абс. цифры	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	25,2	8	6,7	38	27,5	-	-
<i>Escherichia coli</i>	19	16,5	21	17,5	25	18,1	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	10,4	17	14,2	23	16,6	7	87,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	8,7	14	11,6	18	13	-	-
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	10	8,7	25	20,8	11	8	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	8,7	12	10	10	7,2	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	4,3	2	1,7	-	-	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	5	4,3	6	5	-	-	-	-
<i>Enterobacter</i>								

Выделенные микроорганизмы	Биоматериал							
	мазок из зева		отделяемое ВДП		ТБА		кровь	
	абс. цифры	%	абс. цифры	%	абс. цифры	%	абс. цифры	%
<i>K. pneumoniae</i>	4	3,5	3	2,5	3	2,2	-	-
<i>Moraxella spp.</i>	3	2,6	-	-	2	1,4	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1,7	2	1,7	2	1,4	1	12,5
<i>Streptococcus spp.</i>	2	1,7	4	3,3	-	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	2	1,7	2	1,7	3	2,2	-	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1,7	3	2,5	3	2,2	-	-

Примечание: n=246; достоверность различий между группами при $p < 0,05$

Согласно данным таблицы 2, наиболее распространёнными микроорганизмами являются *K. pneumoniae* — 19,7%, за ним следуют *E. coli* — 17,1%, *S. epidermidis* — 15,5% и *P. aeruginosa* — 11%. Анализ результатов выявил, что у 106 (43%) младенцев наблюдалась моноинфекционная форма инфекции: у 31 (29,2%) — *K. pneumoniae*, у 24 (22,6%) — *E. coli*, у 19 (17,9%) — *S. epidermidis*, у 12 (11,3%) — *P. aeruginosa*, у 9 (8,4%) — *Serratia marcescens*, у 7 (6,6%) — *Enterococcus faecalis*, а у 4 (3,7%) — *Enterobacter aerogenes* и *Citrobacter spp.*

У 140 (57%) обследованных пациентов протекали смешанные инфекции, вызванные двумя и более возбудителями. Наиболее часто встречались случаи сочетания энтеробактерий с грамположительными кокками (18% случаев), с *Pseudomonas* (23%), а также двойные инфекции, спровоцированные грамположительными кокками и псевдомонадами (7%). Совместное инфицирование грамположительными кокками и иными грамотрицательными микроорганизмами отмечено у 2% новорожденных. Комбинированное поражение бактериями и грибковыми патогенами зафиксировано в 7% случаев.

Ультрафиолетовое излучение усиливает патогенное воздействие возбудителей за счет угнетения факторов местного иммунитета. Анализ биологических свойств выделенных штаммов микроорганизмов показал наличие у всех исследованных культур специфических факторов вирулентности.

Первым звеном иммунной защиты у человека служат Toll-подобные рецепторы (TLR) — компонент врождённой иммунной системы, способный распознавать консервативные структуры микробов, появляющиеся при повреждении клеточных мембран.

Сравнительный анализ экспрессии генов продемонстрировал, что в эпителиальных клетках верхних отделов дыхательной системы у здоровых новорождённых присутствует активность TLRs. У младенцев данной группы экспрессия гена TLR2 наблюдалась на уровне $149,7 \times 10^3$ копий относительно актинового гена, а TLR4 — $0,8 \times 10^3$ копий того же гена. Показатель TLR2 соответствовал значениям, типичным для детей других возрастных групп. Однако уровень TLR4 оказался статистически значимо выше на порядок. Это может объясняться отсутствием контакта с патогенами у новорожденных до рождения. С момента рождения интенсивность инфицирования значительно возрастает, что стимулирует усиление экспрессии рецепторов врожденного иммунитета.

В рамках исследования активности генов врожденного иммунитета в эпителии дыхательных путей у новорожденных с пневмонией были сформированы две группы: первая включала детей с воспалением верхних дыхательных путей (ВУИ), вторая — пациентов с острым поражением нижних дыхательных путей (РНП). В качестве контрольной группы были задействованы здоровые младенцы, не имеющие признаков инфекционных заболеваний или других патологий. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Показатели экспрессии генов врождённого иммунитета в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей у новорождённых с ВУИ и РНП

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.15.3>

Экспрессия генов	Показатели	Группа новорождённых с ВУИ $\times 10^3$	Группа новорождённых с РНП $\times 10^3$	Группа сравнения 1 (здоровые новорождённые) $\times 10^3$	Группа сравнения 2 (здоровые новорождённые с инф.) $\times 10^3$
TLR2	*	110,096 (72,14 - 140,0)	98,502 (57,02 - 160,25)	149,66 (64,9 - 428,8)	379,86 # (225,3 - 2872,5)
	**	-1,359	-1,519	1	2,538
TLR4	*	0,354 # (0,31-0,37)	0,453 (0,28-0,60)	0,796 (0,54-1,08)	0,604 (0,48-0,69)
	**	-2,248	-1,757	1	-1,3180
HBD-1	*	7,44 (7,07-15,95)	7,148 (5,25-9,29)	7,602 (6,47-12,59)	14,975 # (10,86-17,08)
	**	-1,021	-1,063	1	1,970
HBD-2	*	41,126 (22,39-67,14)	41,469 (22,30-69,62)	39,746 (22,85-87,41)	182,17 # (101,91-32,98)
	**	1,035	1,043	1	4,583#
TNF α	*	13,32# (3,04-23,12)	10,04# (7,07 -16,95)	2,19 (1,78-5,88)	5,05 (3,56-11,76)
	**	6,069#	4,577#	1	2,3
NF-kB	*	21,84# (6,94-38,09)	13,42# (15,24-38,94)	5,17 (3,35-11,76)	10,86 (6,71-23,52)
	**	4,222#	2,594#	1	2,1

Примечание: # – указывает на статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$); "" обозначает количество копий относительной экспрессии гена актина; "*" представляет собой отношение показателя в норме к показателю при патологии

В ходе исследования было установлено, что у младенцев с первичной устойчивостью к инфекционным заболеваниям (ВУИ) наблюдалось умеренное снижение экспрессии TLR2 и существенное подавление экспрессии гена TLR4, которое составило 2,24 кратное отклонение от нормы. При этом уровни дефенсинов находились в пределах физиологических значений. У пациентов с рецидивирующим аллергическим ринитом (РНП) были выявлены умеренные снижения экспрессии TLR2 (в 1,5 раза) и TLR4 (в 1,75 раза). У детей, страдающих пневмонией, отмечалась выраженная активация экспрессии провоспалительного цитокина TNF α и транскрипционного фактора NF-kB, что свидетельствовало о начале воспалительных реакций в эпителии дыхательных путей. Результаты корреляционного анализа представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Анализ корреляций между уровнями экспрессии компонентов врождённого иммунитета в эпителиальных клетках слизистой оболочки верхних дыхательных путей у новорожденных (коэффициент корреляции Спирмена)

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.15.4>

Здоровые новорождённые						
гены	TLR2	TLR4	HBD-1	HBD-2	TNF α	NF-kB
TLR2		rs = 0,101	rs = 0,734	rs = 0,781	rs = 0,543	rs = 0,54
TLR4	rs = 0,101		rs = 0,388	rs = 0,248	rs = 0,543	rs = 0,541
HBD-1	rs = 0,734	rs = 0,388		rs = 0,734	rs = -0,371	rs = -0,37
HBD-2	rs = 0,781	rs = 0,248	rs = 0,734		rs = 0,543	rs = 0,54
TNF α	rs = 0,543	rs = 0,543	rs = -0,371	rs = 0,543		rs = 0,96
NF-kB	rs = 0,54	rs = 0,541	rs = -0,37	rs = 0,54	r_s = 0,96	
Новорождённые с РНП						
гены	TLR2	TLR4	HBD-1	HBD-2	TNF α	NF-kB
TLR2		rs = -0,251	rs = 0,368	rs = 0,918	r _s = 0,051	r _s = 0,142

Здоровые новорождённые						
<i>TLR4</i>	$r_s = -0,251$		$r_s = 0,274$	$r_s = -0,323$	$r_s = 0,188$	$r_s = -0,032$
<i>HBD-1</i>	$r_s = 0,368$	$r_s = 0,274$		$r_s = 0,308$	$r_s = -0,072$	$r_s = -0,115$
<i>HBD-2</i>	$r_s = 0,918$	$r_s = -0,323$	$r_s = 0,308$		$r_s = -0,024$	$r_s = 0,136$
<i>TNFα</i>	$r_s = 0,051$	$r_s = 0,188$	$r_s = -0,072$	$r_s = -0,024$		$r_s = 0,863$
<i>NF-kB</i>	$r_s = 0,142$	$r_s = -0,032$	$r_s = -0,115$	$r_s = 0,136$	$r_s = 0,863$	
Новорождённые с ВУИ патологией						
гены	<i>TLR2</i>	<i>TLR4</i>	<i>HBD-1</i>	<i>HBD-2</i>	<i>TNFα</i>	<i>NF-kB</i>
<i>TLR2</i>		$r_s = -0,1$	$r_s = 0,833$	$r_s = 0,983$	$r_s = -0,429$	$r_s = -0,238$
<i>TLR4</i>	$r_s = -0,1$		$r_s = -0,117$	$r_s = -0,2$	$r_s = 0,452$	$r_s = 0,667$
<i>HBD-1</i>	$r_s = 0,833$	$r_s = -0,117$		$r_s = 0,85$	$r_s = -0,143$	$r_s = 0$
<i>HBD-2</i>	$r_s = 0,983$	$r_s = -0,2$	$r_s = 0,85$		$r_s = -0,381$	$r_s = -0,286$
<i>TNFα</i>	$r_s = -0,429$	$r_s = 0,452$	$r_s = -0,143$	$r_s = -0,381$		$r_s = 0,833$
<i>NF-kB</i>	$r_s = -0,238$	$r_s = 0,667$	$r_s = 0$	$r_s = -0,286$	$r_s = 0,833$	

Как видно, в группе здоровых новорождённых выявлена положительная ассоциация экспрессии *TLR2* и *HBD-1*, *TLR2* и *HBD-2*, *HBD-1* и *HBD-2* (при этом коэффициент составил 0,734, 0,734, 0,781, соответственно).

У новорождённых с воспалением верхних дыхательных путей выявлено схожее соотношение. У пациентов с поражениями нижних дыхательных путей взаимосвязь показателей имела иную природу — *HBD-1* и *HBD-2* коррелировали друг с другом (коэффициент корреляции составил 0,918). Кроме того, зафиксирована незначительная отрицательная зависимость между *TLR4* и *HBD-2*.

Следовательно, в ходе бактериологического анализа *S. epidermidis* оказался преобладающим возбудителем воспалительных процессов в дыхательном тракте, что соответствует данным предыдущих ретроспективных исследований (2023–2024 гг.), где частота положительных результатов составила 17,6% и 17,1% соответственно. Спектр выявленной микрофлоры и уровень её обнаружения значительно варьировали в зависимости от анализируемого материала. Общее количество выделенных и определённых до вида штаммов — 414, представленных различными таксонами. Наибольшую степень колонизации продемонстрировал зев — 140 штаммов (33,8%) при сравнении с кровью, показавшей меньшую обсеменённость — 21 штамм (5,2%). Доля положительных культуральных посевов составила 64,8%.

Среди выявленных патогенов, вызывающих инфекции дыхательных путей, наиболее часто встречались *K. pneumoniae* — 19,7%, за ними следовали *E. coli* — 17,1%, *S. epidermidis* — 15,5% и *P. aeruginosa* — 11%. Полученные данные о микробиологическом статусе младенцев открывают перспективные направления для исследования взаимосвязи между типом микробной колонизации и состоянием системы врожденного иммунитета. Установлено, что преобладание моноинфекции или смешанной флоры может играть ключевую роль в модуляции иммунного ответа. В частности, детальное изучение комбинаций патогенов, выявленных у 140 младенцев, позволит выявить специфические триггеры, запускающие те или иные иммунные каскады.

Заключение

Таким образом, в ходе бактериологического исследования выявлены лидирующие этиопатогены патологии дыхательной системы у новорожденных. Среди выявленных возбудителей, вызывающих инфекции дыхательных путей, наиболее часто встречались *K. pneumoniae* — 19,7%, за ними следовали *E. coli* — 17,1%, *S. epidermidis* — 15,5% и *P. aeruginosa* — 11%.

В работе установлено, что возбудители семейства Enterobacteriaceae в сочетании с грамположительными кокками (18%) и псевдомонадами (23%) представляет особый интерес, так как эти группы микроорганизмов часто ассоциируются с различными воспалительными реакциями. Особого внимания заслуживает микст инфекция грамположительными кокками и псевдомонадами (7%), что может указывать на синергетический эффект патогенов, усугубляющий воспалительный процесс.

Также дана оценка экспрессии Toll-подобных рецепторов (*TLR2*) и антимикробных пептидов (*HBD-1*, *HBD-2*) в контексте выявленных микробных нагрузок является критически важным. *TLR2*, реагируя на компоненты клеточных стенок бактерий, запускает мощные сигнальные пути, ведущие к выработке цитокинов. *HBD-1* и *HBD-2*, являясь ключевыми эффекторами врожденного иммунитета, обладают прямым антимикробным действием и могут влиять на дифференцировку и активацию иммунных клеток.

Анализ уровней *TLR2*, *HBD-1* и *HBD-2* в группах с различным микробным спектром позволит не только выявить их диагностическую значимость, но и прогнозировать тяжесть респираторных инфекций. Нарушения в экспрессии этих маркеров могут свидетельствовать о предрасположенности к более вялому или, наоборот, гиперактивному воспалительному ответу, что, в свою очередь, будет определять тактику ведения таких пациентов.

Современные трудности в диагностике воспалительных процессов у новорождённых обуславливают необходимость одновременного определения возбудителя инфекции и оценки активности маркеров врожденной иммунной системы, что позволяет раскрыть причины формирования патологии в раннем возрасте и обеспечить целенаправленное назначение этиотропной терапии с учётом физиологических особенностей неонатального периода.

В действующих протоколах недостаточно учитываются современные подходы к выявлению микробных агентов и мониторингу сопутствующих осложнений, при этом стандартные лабораторные алгоритмы часто не обеспечивают полноты данных, что способствует получению ложноотрицательных результатов. Большинство научных работ свидетельствуют о высокой эффективности иммуно- и генетических методов в выявлении групп риска среди новорождённых, требующих комплексного обследования, что существенно повышает вероятность раннего и точного выявления патологии.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Карзакова Л.М. Основы клинической иммунологии с аллергологией : учебное пособие / Л.М. Карзакова, Т.С. Луткова, С.И. Кудряшов [и др.]. — Чебоксары : Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2021. — 236 с.
2. van Duuren I.C. The developing immune system in preterm born infants: From contributor to potential solution for respiratory tract infections and wheezing / I.C. van Duuren, O.R.J. van Hengel, J. Penders [et al.] // *Allergy*. — 2024. — Vol. 79. — № 11. — P. 2924–2942. — DOI: 10.1111/all.16342.
3. Pneumonia // World Health Organization. — URL: https://www.who.int/health-topics/pneumonia#tab=tab_1 (accessed: 21.10.2025).
4. Левченко Л.А. Врождённые пневмонии у новорождённых (обзор литературы) / Л.А. Левченко, А.Я. Ильина, С.В. Черкасова // *Медико-социальные проблемы семьи*. — 2022. — Т. 27. — № 2. — С. 130–135.
5. Taiorazova G.B. A modern look at the development of intrauterine pneumonia in premature newborns: Literature review / G.B. Taiorazova, A.R. Alimbayeva, S.Z. Tanatarov [et al.] // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. — 2023. — Vol. 314. — DOI: 10.1016/j.resp.2023.104073.
6. Мамаджонова М.С. Дифференциально-диагностические критерии внутриутробной и ранней неонатальной пневмонии / М.С. Мамаджонова, Н.А. Шарипова, А. Вохидов [и др.] // *Здравоохранение Таджикистана*. — 2022. — № 1. — С. 65–72. — DOI: 10.52888/0514-2515-2022-352-1-65-72. — EDN RDIBPH.
7. Nair N.S. Factors associated with neonatal pneumonia and its mortality in India: a systematic review and meta-analysis / N.S. Nair, L.E. Lewis, V.S. Dhyani [et al.] // *Indian Pediatrics*. — 2021. — Vol. 58. — № 11. — P. 1059–1061. — DOI: 10.1007/s13312-021-2374-4.
8. Байгуттиева А.А. Этиология, патогенез и прогноз внутриутробных пневмоний / А.А. Байгуттиева // *Здоровье матери и ребенка*. — 2024. — № 3. — С. 49–55. — EDN DQPCLE.
9. Надеев А.П. Этиологическая и патоморфологическая характеристика врожденной пневмонии / А.П. Надеев, М.А. Карпов, А.А. Абышев [и др.] // *Journal of Siberian Medical Sciences*. — 2020. — № 3. — С. 52–63. — DOI: 10.31549/2542-1174-2020-3-52-63.
10. Саркисян Е.А. Современные подходы к респираторной патологии у поздних недоношенных новорожденных / Е.А. Саркисян, С.В. Думова, А.И. Волкова [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2023. — Т. 68. — № 4. — С. 14–23. — DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-14-23.
11. Cave C. Acute respiratory distress syndrome: A review of ARDS across the life course / C. Cave, D. Samano, A.M. Sharma [et al.] // *Journal of Investigative Medicine*. — 2024. — Vol. 72. — P. 798–818. — DOI: 10.1177/10815589241270612.
12. Marinonio A.S.S. Temporal trend and risk factors for respiratory distress syndrome-associated neonatal mortality in preterm infants: a population-based study in a middle-income country / A.S.S. Marinonio, D.T. Costa-Nobre, A. Sanudo [et al.] // *American Journal of Perinatology*. — 2024. — Vol. 41. — № S 01. — P. 298–304. — DOI: 10.1055/s-0042-1754410.
13. Овсянников Д.Ю. Пневмонии у новорожденных детей / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова // *Педиатрия. Consilium Medicum*. — 2021. — № 3. — С. 214–223. — DOI: 10.26442/26586630.2021.3.201060.
14. Неонатальная пульмонология : монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова. — Москва, 2022. — 166 с.
15. Скрыбина А.А. Отдаленные осложнения инфекционных заболеваний у детей: иммунные, неврологические и метаболические аспекты. Обзор литературы / А.А. Скрыбина, Д.Н. Мавудзи, О.Р. Огунйоми // *Медицина*. — 2025. — Т. 13. — № 3 (51). — С. 76–98.
16. Perdijk O. The microbiome: an integral player in immune homeostasis and inflammation in the respiratory tract / O. Perdijk, R. Azzoni, B.J. Marsland // *Physiological Reviews*. — 2024. — Vol. 104. — № 2. — P. 835–879. — DOI: 10.1152/physrev.00020.2023.
17. Боконбаева С.Д. Клинические особенности, иммунологический статус и маркёры воспаления при вентилятор-ассоциированных пневмониях у новорожденных детей / С.Д. Боконбаева, Ф.Р. Насирдинов, Е.Г. Ким // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2022. — № 3. — С. 18–26.
18. Pieren D.K.J. The adaptive immune system in early life: The shift makes it count / D.K.J. Pieren, M.C. Boer, J. de Wit // *Frontiers in Immunology*. — 2022. — Vol. 13. — DOI: 10.3389/fimmu.2022.1031924.



19. Климова Л.Г. Причины инфекционно-воспалительных процессов у новорожденных детей / Л.Г. Климова, Д.Э. Медведева // *Innova*. — 2023. — Т. 9. — № 4. — С. 47–49.
20. Мухамедова Ш. Изучение иммунной системы у новорожденных / Ш. Мухамедова, М. Шодиева, О. Олимова // *Инновационные исследования в науке*. — 2025. — Т. 4. — № 2. — С. 23–24. — DOI: 10.5281/zenodo.14850287.
21. Доброхотова Ю.Э. Что известно о факторах врожденного иммунитета / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, О.Р. Нугуманова [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 50–59. — DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-50-59.
22. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 639 с.
23. Хаитов Р.М. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуотропных средств / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, М.В. Пащенко // *Иммунология*. — 2020. — Т. 41. — № 2. — С. 107–113. — DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Karzakova L.M. Osnovy klinicheskoy immunologii s allergologiej [Fundamentals of clinical immunology with allergology] : textbook / L.M. Karzakova, T.S. Lutkova, S.I. Kudryashov [et al.]. — Cheboksary : Chuvash State University, 2021. — 236 p. [in Russian]
2. van Duuren I.C. The developing immune system in preterm born infants: From contributor to potential solution for respiratory tract infections and wheezing / I.C. van Duuren, O.R.J. van Hengel, J. Penders [et al.] // *Allergy*. — 2024. — Vol. 79. — № 11. — P. 2924–2942. — DOI: 10.1111/all.16342.
3. Pneumonia // World Health Organization. — URL: https://www.who.int/health-topics/pneumonia#tab=tab_1 (accessed: 21.10.2025).
4. Levchenko L.A. Vrozhdyonnye pnevmonii u novorozhdyonnyh (obzor literatury) [Congenital pneumonia in newborns (literary review)] / L.A. Levchenko, A.Ya. Ilyina, S.V. Cherkasova // *Mediko-social'nye problemy sem'i* [Medical and Social Problems of the Family]. — 2022. — Vol. 27. — № 2. — P. 130–135. [in Russian]
5. Taiorazova G.B. A modern look at the development of intrauterine pneumonia in premature newborns: Literature review / G.B. Taiorazova, A.R. Alimbayeva, S.Z. Tanatarov [et al.] // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. — 2023. — Vol. 314. — DOI: 10.1016/j.resp.2023.104073.
6. Madamadzhonova M.S. Differencial'no-dagnosticheskie kriterii vnutritrobnij i rannej neonatal'noj pnevmonii [Differentially diagnostic criteria for intratual and early neonatal pneumonia] / M.S. Madamadzhonova, N.A. Sharipova, A. Vohidov [et al.] // *Zdravooxranenie Tadjikistana* [Health care of Tajikistan]. — 2022. — № 1. — P. 65–72. — DOI: 10.52888/0514-2515-2022-352-1-65-72. — EDN RDIBPH. [in Russian]
7. Nair N.S. Factors associated with neonatal pneumonia and its mortality in India: a systematic review and meta-analysis / N.S. Nair, L.E. Lewis, V.S. Dhyani [et al.] // *Indian Pediatrics*. — 2021. — Vol. 58. — № 11. — P. 1059–1061. — DOI: 10.1007/s13312-021-2374-4.
8. Baiguttieva A.A. Etiologiya, patogenez i prognoz vnutritrobnih pnevmonij [Etiology, pathogenesis and prognosis of intrauterine pneumonia] / A.A. Baiguttieva // *Zdorov'e materi i rebenka* [Health of Mother and Child]. — 2024. — № 3. — P. 49–55. — EDN DQPCLE. [in Russian]
9. Nadeev A.P. Etiologicheskaya i patomorfologicheskaya harakteristika vrozhdennoj pnevmonii [Etiological and pathomorphological characteristics of congenital pneumonia] / A.P. Nadeev, M.A. Karpov, A.A. Abyshev [et al.] // *Journal of Siberian Medical Sciences*. — 2020. — № 3. — P. 52–63. — DOI: 10.31549/2542-1174-2020-3-52-63. [in Russian]
10. Sarkisyan E.A. Sovremennye podhody k respiratornoj patologii u pozdnih nedonoshennyh novorozhdennyh [Current approaches to respiratory pathology in late preterm infants] / E.A. Sarkisyan, S.V. Dumova, A.I. Volkova [et al.] // *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. — 2023. — Vol. 68. — № 4. — P. 14–23. — DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-14-23. [in Russian]
11. Cave C. Acute respiratory distress syndrome: A review of ARDS across the life course / C. Cave, D. Samano, A.M. Sharma [et al.] // *Journal of Investigative Medicine*. — 2024. — Vol. 72. — P. 798–818. — DOI: 10.1177/10815589241270612.
12. Marinonio A.S.S. Temporal trend and risk factors for respiratory distress syndrome-associated neonatal mortality in preterm infants: a population-based study in a middle-income country / A.S.S. Marinonio, D.T. Costa-Nobre, A. Sanudo [et al.] // *American Journal of Perinatology*. — 2024. — Vol. 41. — № S 01. — P. 298–304. — DOI: 10.1055/s-0042-1754410.
13. Ovsyannikov D.Y. Pnevmonii u novorozhdennyh detej [Pneumonia in newborn] / D.Y. Ovsyannikov, E.V. Boytsova // *Pediatriya. Consilium Medicum* [Pediatrics. Consilium Medicum]. — 2021. — № 3. — P. 214–223. — DOI: 10.26442/26586630.2021.3.201060. [in Russian]
14. Neonatal'naya pul'monologiya [Neonatal pulmonology] : monograph / edited by D.Y. Ovsyannikov. — Moscow, 2022. — 166 p. [in Russian]
15. Scryabina A.A. Otdalennye oslozhneniya infekcionnyh zabolevanij u detej: immunnye, nevrologicheskie i metabolicheskie aspekty. Obzor literatury [Long-term complications of infectious diseases in children: immune, neurological, and metabolic aspects. Literature review] / A.A. Scryabina, D.N. Mavudzi, O.R. Ogunuomi // *Medicina* [Medicine]. — 2025. — Vol. 13. — № 3 (51). — P. 76–98. [in Russian]
16. Perdijk O. The microbiome: an integral player in immune homeostasis and inflammation in the respiratory tract / O. Perdijk, R. Azzoni, B.J. Marsland // *Physiological Reviews*. — 2024. — Vol. 104. — № 2. — P. 835–879. — DOI: 10.1152/physrev.00020.2023.

17. Bokonbaeva S.D. Klinicheskie osobennosti, immunologicheskij status i markery vospaleniya pri ventilyator-associirovannyh pnevmoniyah u novorozhdennyh detej [Clinical features, immunological status and markers of inflammation in ventilator-associated pneumonia in newborns] / S.D. Bokonbaeva, F.R. Nasirdinov, E.G. Kim // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. — 2022. — № 3. — P. 18–26. [in Russian]
18. Pieren D.K.J. The adaptive immune system in early life: The shift makes it count / D.K.J. Pieren, M.C. Boer, J. de Wit // *Frontiers in Immunology*. — 2022. — Vol. 13. — DOI: 10.3389/fimmu.2022.1031924.
19. Klimova L.G. Prichiny infekcionno-vospalitel'nyh processov u novorozhdennyh detej [Causes of infectious and inflammatory processes in newborns] / L.G. Klimova, D.E. Medvedeva // *Innova*. — 2023. — Vol. 9. — № 4. — P. 47–49. [in Russian]
20. Mukhamedova Sh. Izuchenie immunoj sistemy u novorozhdennyh [Study of the immune system in newborns] / Sh. Mukhamedova, M. Shodieva, O. Olimova // *Innovacionnye issledovaniya v nauke* [Innovative Research in Science]. — 2025. — Vol. 4. — № 2. — P. 23–24. — DOI: 10.5281/zenodo.14850287. [in Russian]
21. Dobrohotova Yu.E. Chto izvestno o faktorah vrozhdennogo immuniteta [What is known about the factors of innate immunity] / Yu.E. Dobrohotova, E.I. Borovkova, O.R. Nugumanova [et al.] // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. — 2020. — Vol. 19. — № 6. — P. 50–59. — DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-50-59. [in Russian]
22. Kovalchuk L.V. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya s osnovami obshchej immunologii [Clinical immunology and allergology with fundamentals of general immunology] / L.V. Kovalchuk, L.V. Gankovskaya, R.Ya. Meshkova. — Moscow : GEOTAR-Media, 2012. — 639 p. [in Russian]
23. Khaitov R.M. Epitelial'nye kletki dyhatel'nyh putej kak ravnopravnye uchastniki vrozhdennogo immuniteta i potencial'nye misheni dlya immunotropnyh sredstv [Epithelial cells of the respiratory tract as equal participants of innate immunity and potential targets for immunotropic drugs] / R.M. Khaitov, B.V. Pinegin, M.V. Pashhenkov // *Immunologiya* [Immunology]. — 2020. — Vol. 41. — № 2. — P. 107–113. — DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113. [in Russian]