

YANGI TUG'ILGAN CHAQALOQLARDA YUQORI NAFAS YO'LLARINING MIKROBIOMASI

Karimdjanov I.A.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

Aloqa uchun: prof. Karimdjanov I.A.,

Oilaviy tibbiyotda bolalar kasalliklari kafedrasini mudiri ,

dr.ilhomjon@mail.ru

Annotatsiya

So'nggi ikki ming yil ichida inson tanasining mikroblar jamoasi organizmning fiziologiyasi va patologiyasini belgilovchi asosiy omil sifatida tan olingan. Ushbu sharh pediatriya amaliyotida yuqori nafas yo'llarining mikrobiomini o'rganish natijalarini tanqidiy tahlil qiladi.

Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda va yosh bolalarda mikrobiotsenoz haqidagi xorijiy va mahalliy adabiyotlarning dolzarb ma'lumotlari aks ettirilgan. Bolalikning turli davrlarida havo yo'llarining mikrobiotasini shakllantirish bosqichlari ko'rib chiqiladi. Antimikrobiyal dorilarga qarshilik ko'rsatadigan mikroorganizmlar genlari to'plamiga alohida e'tibor beriladi. Shunday qilib, bugungi kunda ulardan biri tibbiyotda eng istiqbolli tadqiqot yo'nalishlari turli xil lokalizatsiyalarning mikrobiotasini shakllantirish uchun mas'ul bo'lgan genlar to'plamini o'rganishdir. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda mikrobiomani o'rganish quyidagilarni amalga oshiradi ushbu guruhdagi bemorlarda zamonaviy yuqori texnologiyali tibbiyotning asosiy yo'nalishlari sifatida profilaktika, personifikatsiya, predikativlik tamoyillari.

Kalit so'zlar: mikrobioma, qarshilik, yangi tug'ilgan chaqaloqlar, chaqaloqlar, erta tug'ilgan chaqaloqlar, etkazib berish usuli, antibiotiklarga qarshilik.

Kirish

Genom ketma-ketligi bo'yicha ishlar fan va tibbiyotda alohida bosqich bo'ldi. Yangi kashfiyotlar inson nafaqat o'z genlarining natijasi ekanligini anglashga imkon berdi. Shaxs faoliyatining genetik asoslarini to'liq tushunish uchun inson bakteriyalarining genomlarini – yuqori va pastki qismdan ketma-ketlashtirish muhimdir nafas olish



yo'llari, shuningdek teri. XXI asrning boshlarida ichak mikrobia populyatsiyasini o'rganish uchun birinchi marta 16s ribosomal RNK (16s rRNK) genlarni sekvensiyalash usuli qo'llanilgan(12,16). 16s rRNKni kodlovchi gen mikroorganizmlarni aniqlash uchun ideal belgiga aylandi. Ushbu gen barcha bakteriyalar genomida mavjud, ammo eukaryotlar va viruslarda yo'q, barcha prokaryotlarda bir xil bo'lgan va turlarga xos bo'lgan saqlanib qolgan joylarga ega. Barcha ma'lum bakteriyalarning 16s RNK nukleotidlar ketma-ketligi hozirda hamma uchun ochiq va gen bankida aks ettirilgan (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) [1, 2, 5, 6].

Ishning maqsadi

Ushbu adabiyotlarni tahlil qilish asosida Pediatrik amaliyotda yuqori nafas yo'llari mikrobiomasining xususiyatlarini baholash va shakllanish qonuniyatlarini aniqlash.

Material va usullar

Ma'lumotlar bazasini qidirish 20.05.2023 yilgacha nashr etilgan materiallar orasida amalga oshirildi. Dastlab, standart qidiruv strategiyasi ishlatilgan Cochrane Neonatal orqali Markaziy nazorat qilinadigan tadqiqotlar registry, PubMed, EMBASE va SSTARD orqali, MEDLINE ma'lumotlar bazalaridan maqolalarni tanlash qollanildi. Bundan tashqari, klinik sinov ma'lumotlar bazalari, konferentsiya materiallari va randomizatsiyalangan nazorat qilinadigan tadqiqotlar maqolalariga xavolar orqali topilgan ma'lumotnomalar ro'yxatida qidirildi.

Natijalar va muxokama

Inson mikrobiomi loyihasi (IML) AQSh milliy sog'liqni saqlash institutining tadqiqot dasturi tashabbusi bo'lib, uning asosiy maqsadi inson salomatligi va kasalliklari bilan bog'liq mikrobiota xususiyatlarini tushunishni yaxshilash. 2008 yilda boshlangan dasturning birinchi bosqichi 5 yillik loyiha bo'lib, u inson mikrobiotasining hajmi va asosiy xususiyatlarini aniqlashga imkon berdi. Integratsiyalashgan "inson mikrobiomasi loyihasi" deb nomlanuvchi ikkinchi bosqich 2014 yilda mikroblarning inson salomatligini saqlash va kasalliklarni rivojlantirishdagi rolini aniqlash uchun resurslarni birlashtirish maqsadida boshlangan. Mikrobiotani nokultural baholash usullari, xususan metagenomika,



shuningdek, 16s rRNK genini sekvensiyalash orqali o'rganish orqali amalga oshiriladi mikrobiota bakteriyalari [6, 12].

Terminologiya

Inson mikrobiomasining zamonaviy ilmiy tadqiqotlarida qollaniladigan asosiy atamalar jadvalda keltirilgan.

Inson mikrobiomasini o'rganishda asosiy terminologiya [12]

Termin	Terminning mazmunini ochib berish
Mikrobiota	Muayyan lokalizatsiya mikroorganizmlari to'plami
Mikrobiom	Mikroorganizmlar to'plami, ularning genlari va atrof-muhit omillari mahalliy lokalizatsiya bilan belgilanadi
Metatranskriptomika	Mikrobiota tomonidan ifodalangan mikrobial genlarni aniqlash va tavsiflash jarayoni
Mikrobioma zichligi	Biologik namunadagi bakteriyalarning umumiy soni
16s rRNK genini o'rganish	Umumiy DNK ekstraktlarida ribosomal RNKning 16s gen ketma-ketligini tahlil qilish; ma'lumotlar mikrobial hamjamiyat tarkibi profillarini ishlab chiqish uchun qollaniladi

Erta tug'ilgan chaqaloqlarda yuqori nafas yo'llari mikrobiomasining xususiyatlari

Mikroorganizmlarni aniqlashning nokultural usullarini ishlab chiqish va ketma-ketlik platformalarining xarajatlarini kamaytirish ushbu sohadagi tadqiqotlarni kuchaytirishga, klinik amaliyotda qollaniladigan xulosalarni olishga va inson kasalliklari haqidagi tushunchani kengaytirishga imkon berdi [12, 13].

2010 yilga kelib mikroorganizmlarni tadqiq qilishning nokultural usullari keng joriy etilishi munosabati bilan "mikroblar – nafas olish tizimi"paradigmasi o'zgardi.



Sog'lom o'pka dogmasi o'tmishda qoldi. Hozirgi vaqtda nafas olish mikrobiomasining asosiy postulatlarini quyidagilardan iborat:

1) sog'lom pastki nafas yo'llarida yuqori nafas yo'llari bakteriyalaridan farq qiluvchi bakteriyalar mavjud;

2) nafas olish kasalliklari bilan og'rigan bemorlarning nafas olish yo'llari sog'lom yangi tug'ilgan chaqaloqlarnikidan farq qiladigan mikrobial jamoalarni o'z ichiga oladi.

Yaqinda chop etilgan nashrda tadqiqotchilar embrion davridan boshlab mikroorganizmlar tomonidan homila kolonizatsiyasi jarayonining potentsial ta'sirini [14], shuningdek, tug'ilgandan so'ng darhol mikroblar tomonidan kolonizatsiya jarayonining kuchayishini, asosan, vaginal va ichak mikrobiotasi vakillari ustunlik qiladigan ona bakteriyalari orqali ko'rsatdilar. Bundan tashqari, biz ilgari qayd etdikki, bu joylashish jarayoni tabiiy ravishda tug'ilgan va sezaryen kesish usuli bilan tug'ilgan bolalarda keskin farq qiladi [15, 16]. O'pka mikrobiomasining tarkibi uchta omilning muvozanati bilan belgilanadi: havo yo'llariga mikrobial immigratsiya, havo yo'llaridan mikroblarni yo'q qilish va mahalliy sharoitlar bilan belgilanadigan mikroblar jamoasi a'zolarining ko'payishining mahalliy o'sish holati. Burun bo'shlig'ida nisbatan oddiy bakteriyalar to'plami yashaydi, ularning tarkibida bolalar va kattalar o'rtasida ozgina farqlar mavjud. *Corynebacterium* Vakillari, *Propionibacterium*, *Staphylococcus* spp. ular burun bo'shlig'ining asosiy kolonizatorlari bo'lib, kattalar yoshiga qadar o'z hukmronligini saqlab qoladilar, *Moraxella* turi qo'shiladi. Bolalardagi burun mikrobiota profillari mavsumga qarab juda farq qiladi, ko'pincha kuz / qishda *Proteobakteriyalar* va *Fusobacteria* ustunlik qiladi.

Nazofarenks mikrobiomasi etuklik jarayonida o'zgarishlar va differentsiatsiyaga uchragan juda dinamik ekotizim bo'lib, u 2 yilgacha davom etishi mumkin, bu kattalar mikrobiomasidan keskin farq qiladi. Nazofarenks dastlab *Corynebacterium* va *Staphylococcus* spp vakillari tomonidan joylashtirilgan. va keyinchalik gram-musbat bakteriyalar jinsi bilan to'ldiriladi *Dolosigranulum* (ayniqsa xarakterlidir ko'krak suti bilan oziqlanadigan bolalar uchun), *Alloiococcus* va *Moraxella* avlodlari. O'rofarenks nafas olish yo'llari va oshqozon-ichak trakti o'rtasidagi anatomik to'siq bo'lib, unda eng o'zgaruvchan bakterial ekotizimni mavjud bo'lishiga olib keladi. Yuqori nafas yo'llari protobiontlar uchun ekologik joy: S.



pneumoniae, H. influenzae va S. aureus. 2 yoshgacha bo'lgan bolalarning 93% gacha klassik cultural usullari bilan baholanganda ham yuqori nafas yo'llari darajasidagi protobiontlardan biri tomonidan kolonizatsiya qilinadi. Ularni klassik deb belgilaydigan narsa yuqori nafas yo'llari mikrobiomasining rezident ishtirokchilari. Protobiontlarning nafas olish kasalliklarini rivojlanishidagi ikki tomonlama roli yangi tug'ilgan chaqaloqlarda yuqori nafas yo'llarining bir tomondan, protobiontlarning kolonizatsiyasi infeksiya uchun xavf omilidir, boshqa tomondan esa ixtiyoriy infeksiya omilidir va hatto yangi patogen shtammlarni olishga qarshilik ko'rsatishi kerak.

Pnevmoniya bilan og'rikan bemorlarda pastki nafas yo'llarida bakteriyalarning yuqori zichligi va kamroq xilma-xilligi borligi turlarning taqsimlanishining bir xilligi aniqlandi. Odatda, Streptococcus spp. ning eng yuqori hukmronlik chastotasiga ega bo'lgan bitta takson keskin ustunlik qiladi., Haemophilus spp., Moraxella spp. Ichak mikrobiomasida butirat ishlab chiqaradigan bakteriyalar (Inhibitor qisqa zanjirli yog ' kislotasi) yuqori bo'lgan bemorlarda pastki nafas yo'llarining virusli infeksiyalari rivojlanish xavfi kamayadi. Streptococcus viridans. Streptococcus viridans. Hayotning birinchi kunida yangi tug'ilgan chaqaloq mikrobial manzarani o'zgaruvchan kombinatsiyalangan mikrobiologik tarkibdan Streptococcus viridans ustunlik qiladigan profilga o'zgartiradi. Erta neonatal davrda bolalarda nazofarenks tarkibi farqlanadi. Boshida ustunlik qiladi Staphylococcus aureus, keyinchalik suv Sigranulum pigrum, Socntebacterium pseudodiphteriticum/propinquum ustunligi bilan farqlanish kuzatiladi, Streptococcus pneimoniae, Moraxella catarrhalis / nonliquefacieens yoki Haemophilus influenza. Sezaryen bilan tug'ilgan chaqaloqlar nafas olish mikrobiotasi profilining rivojlanishida orqada qoladilar, bu esa Corynebacterium qisqarishida aks etadi va Dolosigranulum. M. Hilti tadqiqotlariga ko'ra, o'pka steril bo'lib, bakterial DNK faqat nafas olish yo'llari namunalarida uchraydi [9]. Shu bilan birga, bolaning suniy ventilyatsiyada qolishi patogen yoki opportunistik mikrofloraning intubatsiya naychasining ifloslanishi tufayli bakterial biofilmlarning paydo bo'lishiga olib kelishi aniqlandi [4].

Farenks shilliq pardalari biotsenozining tarkibi (og'iz bo'shlig'i mikroflorasi va havo yo'llarining aralashmasi) eng xilma-xil deb tan olingan: Neisseriaceae, Streptococcus spp., gemolitik bo'lmagan (yashil) streptokokklar, Eteekosossaseae,



Mollicutes, Staphylococcus epidermidis, Moraxellaceae, Bacteroidaceae, Borrelia, Tgeropema, Actinobacteridae. Yuqori nafas yo'llarida miqdoriy tarkibi bo'yicha asosiy o'rinni Neisseriaceae va Streptococcus spp egallaydi., kamdan-kam hollarda Staphylococcus epidermidis, Borrelia, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Bakterioideaceae [7, 8, 10, 11]. Xomilaning tug'ilish kanalidan o'tishi paytida yangi tug'ilgan chaqaloqning orofaringeal shilliq qavatining ifloslanishi sodir bo'ladi. Tug'ilgandan keyingi birinchi kunning o'rtalariga kelib, og'iz mikroflorasi tarkibiga Streptococcus ruodepes [3] qo'shiladi.

Karaulov A. V., Afanasyev S. S. tananing ochiq bo'shliqlarining" kolonizatsiya qarshiligini " mikroflora va makroorganizm shilliq pardalar ekotizimini patogen mikroorganizmlardan himoya qilish. Mualliflar sekretsiyalarning biosidal va biostatik mahsulotlari, mikrobial adezyon inhibitorlari, mexanik omillar (kipriksimon epiteliya, teri va shilliq pardalarning yaxlitligi), tug'ma va adaptiv immunitetning mahalliy omillari ekanligini ko'rsatdi mikroorganizmlarning kolonizatsiya qarshiligini aniqlang. Terminologiyaga mikrobiologiya "kolonizatsiya qarshiligi fenomeni" tushunchasini kiritdi, bu ochiq shilliq qavat mikrobiotsenzolari ta'sirining mohiyatini tananing ajralmas tarkibiy va funksional tizimi sifatida bo'shliqlar va mukozal immunitetni belgilaydi [3, 8, 9].

Immun tizimining etilishida va immune tizimni kalibrlashda mikrobiomaning roli.

Bu bilan sodir bo'lganidek ichak va teri mikrobiomasi, chaqaloqning yuqori nafas yo'llarining mikroblari tomonidan erta kolonizatsiyasi muhim rol o'ynaydi immun tizimining etukligi va immun javobining kalibrlanishida, bu steril sichqonlarda havo yo'llarida eozinofiliyaning yuqori darajasi va mikrobl kolonizatsiyalangan sichqonlarda uchramagan o'zgarmas NK hujayralari (tabiiy killerlar) to'planishi kuzatilgan tadqiqotlarda aks etgan [17-19].

Shuni unutmasligimiz kerakki, klassik NKT hujayralari yoki I turdagi NKT deb nomlanuvchi o'zgarmas tabiiy killerlar t-limfotsitlar populyatsiyasi bo'lib, ular invariant $\alpha\beta$ t-hujayra retseptorlari va Nk hujayralari bilan umumiy bo'lgan o'ziga xos molekullarni ifodalaydi. Inkt periferik qonda kamdan-kam uchraydigan bo'lsa-da, mononuklear qon hujayralarining atigi 0,001-1% ni tashkil qiladi, ammo ular ko'p miqdordagi sitokinlarni ishlab chiqaradigan muhim immunitetni tartibga



soluvchi elementlardir, va sitokinlar immun tizimining boshqa barcha hujayralariga ta'sir qiladi.

Mikrobiomani o'rganishga asoslangan erta tug'ilgan chaqaloqlarda antibiotik qarshiligining molekulyar turini shakllanish yo'llarini engish

Antibiotiklarga chidamli bakteriyalar bugungi kunda jahon tibbiyotining asosiy tahdidi hisoblanadi. Ayniqsa, antibiotiklarga qarshilik genlari keng tarqalmaganligi sababli faqat infeksiyon patogenlar orasida, balki mikrobioma komensal bakteriyalarining inson populyatsiyasi orasida xam. Birinchi tadqiqotlardan biri shuni ko'rsatdiki, sog'lom odamlarning mikrobiomasidagi anaeroblar jamoasining katta qismi bir yoki bir nechta antibiotiklarga chidamli bo'lib, bunday bakteriyalarning ulushi sezilarli darajada oshadi, antibiotiklar bilan davolashdan keyin [20]. Antibiotiklardan foydalanish antibiotiklarga chidamli genlarning to'planishiga olib keladi.

Ajablanarlisi shundaki, antibiotiklarga chidamlilik genlari 11-asrdan boshlab mumiya mikrobiomasida, muzlatilgan cho'kindida aniqlangan 30,000 yoshda, shuningdek, millionlab yillar davomida izolyatsiya qilingan Nyu-Mexiko shahridagi g'orda [21-23]. Bundan tashqari, ushbu qadimiy bakteriyalarda aniqlangan gen operonlarining DNK ketma-ketligi ham, strukturaviy tashkil etilishi ham hozirda chidamli mikroblar tomonidan tashilganlarga juda o'xshashligini isbotladi. Shunday qilib, rezistom – mikrobioma ichidagi barcha antibiotiklarga chidamli genlar to'plamidir. Rezistom bola hayotning 2-oyiga borib aniqlanadi [24].

Qiziqarli fakt: gorizontaal gen uzatish mexanizmlari antibiotiklar bilan davolash (konjugatsiya, transduksiya va transformatsiya) fonida bakteriyalar tomonidan qo'llaniladi [25, 26].

Ikkala hodisaning keng tarqalishi: bir tomondan – individual mikroorganizmlarning antibiotiklarni sintez qilish qobiliyati, boshqa tomondan-egallik qilish ularga qarshilik tabiiy ekotizimlarda uchraydigan konsentratsiyalarda antibiotiklar hujayra ichidagi signal rolini o'ynashi bilan bog'liq gen transkripsiyasini tartibga soluvchi molekulalar. Bakterial kommunikativ hamjamiyatning antibiotik qarshiligining ortishi yoki aksincha yo'qolishi natijasida ma'lum bir signalga reaksiyasining o'zgarishi yangi ekotoplarni paydo bo'lishiga olib keladi. Antibiotiklarga chidamlilik evolyutsiyasida plazmidlar va konjugativ transpozonlar genetik platformalar



vazifasini bajaradi bakteriyalarning rekombinatsiya tizimlari transpozonlar, integronlar, gen kassetalariga kiritilgan antibiotiklarga chidamlilik genlarini yig'ish va saralash va insertsion kriptik ketma-ketliklar.

Antibiotiklarga chidamli biofilmlarning shakllanishi grammusbat bakteriyalarni streptomitsetlarga qarshi kurashishning asosiy strategiyasidir. Har qanday antibiotikga qarshilik ko'rsatish bakteriyaning ma'lum bir signalga reaksiyasining o'zgarishiga olib keladi. Bakteriyalarning antibiotiklarga chidamli mutantlari, shuningdek, dastlabki sezgir shtammlar ushbu antibiotikga javob beradi. Ammo ularning transkriptlari to'plami asl shtammlardan farq qiladi. Ba'zi antibiotiklarga qarshilikning o'z-o'zidan paydo bo'lishi boshqa bakterial ekotiplarning shakllanishiga yordam beradi.

Antibiotiklar biosintezining genetik mexanizmlarining qadimiyligi ulardan himoya qilishning bir xil qadimiy genetik mexanizmlari mavjudligini ko'rsatadi. Bakteriyalar o'rtasida antibiotiklarga chidamlilik genlarining tarqalishi mobil genetik elementlarning faolligi tufayli yuzaga keladi. Ularning ikki turi mavjud: genetik elementlar, bakteriyalar o'rtasida mustaqil ravishda harakatlana oladigan (konjugativ plazmidlar va konjugativ transpozonlar); va bakterial hujayra ichida harakatlanadigan genetik elementlar (xromosoma bo'ylab, xromosomadan plazmidga va aksincha: transpozonlar, gen kassetalari, integronlar va boshqalar). Plazmidlar va konjugativ transpozonlar o'ziga xos platforma bo'lib, unda bakterial hujayraning turli rekombinatsiya tizimlari orqali yig'ilish va antibiotiklarga chidamli genlarni saralash sodir boladi.

Mobil genetik elementlar antibiotiklar klinik amaliyotga kiritilishidan oldin ham bakteriyalar o'rtasida antibiotiklarga qarshilik genlarini o'tkazishda ishtirok etgan. 1937 yilgacha ajratilgan, tetratsiklin va streptomitsinga qarshilik ko'rsatadigan plazmid (R-faktor) o'z ichiga olgan E. coli shtammi tasvirlangan.

Xulosa

Erta bolalik davrida havo yo'llarida mikroblar jamoasining tarkibi katta yoshdagi bolalarda nafas olish patologiyasini rivojlanishining oqibatlari bilan bog'liq. Nafas olish mikrobiomasining buzilishiga olib keladigan jarayonlarni tushunish va natijada nafas olish yo'llari kasalliklarining sezuvchanligi va og'ir kechishi ushbu



patologiyani tashxislash, ehtimolini aniqlash va davolashning yangi usullarini ishlab chiqishga yordam beradi.

Insonning biologik tur sifatida paydo bo'lishidan ancha oldin shakllangan mikroorganizmlarning o'zlari o'rtasidagi murakkab ekologik va evolyutsion munosabatlarga asoslangan klinik ahamiyatga ega mikroorganizmlar orasida antibiotiklarga chidamlilik muammosi haqida unutmasligimiz kerak. Klinikada topilgan mikroorganizmlar o'rtasida genetik almashinuvda ishtirok etmagan superintegronlarda antibiotiklarga chidamlilik genlarining ulkan salohiyati to'plangan. Klinikada antibiotiklarga chidamli bakteriyalar shtammlarining keng tarqalishini faqat antibiotiklardan foydalanish natijasida yuzaga keladigan hodisa sifatida talqin qilish, ushbu muammoni tushunishni juda osonlashtiradi va imkoniyat illyuziyasini keltirib chiqaradi klinik amaliyotda antibiotiklardan foydalanishni cheklash orqali uning echimlariga erishishni.

Klinikada antibiotiklarga chidamli patogen mikroorganizmlarning tarqalishi bilan bog'liq o'rganilayotgan muammolar doirasini bakteriyalar orasida antibiotiklarga chidamli genlarning to'planishi va almashinuvi jarayonlarini o'z ichiga olgan holda kengaytirish maqsadga muvofiqdir.

References

1. Ankirskaya A., Prilepskaya V., Bayramova G., Muravyeva V. Bacterial vaginosis: clinical course features, diagnosis and treatment. *Breast cancer*. 1998;5:276–282. (in Russian)
2. Astafyeva N., Kobzev D., Gamova I., Perfilova I., Udovichenko E., Skuchaeva L., Mikhailova I. The role of the microbiome of the respiratory tract in respiratory health. *The attending physician*. 2019;5:88. (in Russian)
3. Zakharova I., Kuchina A. Microbiota of breast milk (presentation, sources, role of bacteria for the child and mother). *Medical advice*. 2022;16(1). (in Russian)
4. Nikolaeva I., Tsaregorodtsev A., Shaikhieva G. Formation of the intestinal microbiota of a child and factors influencing this process. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(3):13–18. (in Russian)
5. Pustotina O., Seliverstov A. The influence of the microbiome of breast milk on



the health of the mother and newborn. *Medical advice*. 2019;13:36–40. (in Russian)

6. Sidorova I. Microbiocenosis of the genital tract of women of reproductive age. *Obstetrics and gynecology*. 2005;2:7–9.

7. Jost T., Lacroix C., Braegger C., Chassard C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *British Journal of Nutrition*. 2013;110(7):1253–1262.

8. Karaulov A., Afanasyev S., Aleshkin V. Microflora, colonization mucosal resistance and mucosal immunity. *Immunologia*. 2015;36(5):290–295. (in Russian)

9. Karaulov A., Aleshkin V., Voropaeva E. Colonization resistance indicators of oropharynx mucous membrane as objective criteria of mucosal immunity at bronchitis in children. *Immunologia*. 2012;33(5):255–259. (in Russian)

10. Karimdzhanov I.A., Yusupova G.A., Iskanova G.Kh., Israilova N.A. Dysbiosis of the Intestine in the Genesis of the Immune Failure in Children with Recurrent Bronchitis. *Eurasian Medical Research Periodical*. 2023;v.18(3):49-54

11. Zverev V., Boichenko M. (eds.) *Medical microbiology, virology and immunology: a textbook. Volume 1*. Moscow: GEOTAR-Media. 2010;448. (in Russian)

12. Stoma I. *Microbiome in medicine: a guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media, 2020;320.

13. Karimdjhanov I.A., Zakirova U.I. Recurrent bronchitis in children. *Proceedings of International Conference on Modern Science and Scientific Studies*. 2023; 2(5): 70–87.

14. Stensballe L.G. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J.Pediatr*. 2013;162(4):832–838.e3

15. Dominguez-Bello M.G. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl Acad.Sci. USA*. 2010;107(26):11971–11975.

16. Dominguez-Bello M.G. Partial restoration of the microbiota of cesareanborn infants via vaginal microbial transfer. *Nat. Med*. 2016;22(3):250–253.



17. Guyatt G.H. Users' guides to the medical literature. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1995;274(22):1800–1804.

18. Murad M.H. New evidence pyramid. *BMJ Evid. Based Med.* 2016;21(4):125–127.

19. Rondatelli M. Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World J.Clin.Cases.* 2015;3(2):156–162.

20. Levy S.B. High frequency of antimicrobial resistance in human fecal flora. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1988;32(12):1801–1806.

21. D'Costa V.M. Antibiotic resistance is ancient. *Nature.* 2011;477(7365):457–461.

22. Santiago-Rodriguez T.M. Gut microbiome of an 11th century A.D. pre-Columbian Andean mummy. *PLoS One.* 2015;10(9).

23. Bhullar K. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One.* 2012;7(4).

24. Moore A.M. Gut resistome development in healthy twin pairs in the first year of life. *Microbiome.* 2015;3(27).

25. Beaber J.W., Hochhut B., Waldor M.K. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature.* 2004;427(6969):72–74.

26. Modi S.R. Antibiotic treatment expands the resistance reservoir and ecological network of the phage metagenome. *Nature.* 2013;499(7457):219–222.

