

Особенности факторов патогенности представителей семейства *Enterobacteriaceae*, участвующих в развитии некротизирующего энтероколита

Д.А. Кокорев^{1✉}, d.a.kokorev@samsmu.ru, Е.А. Стражина¹, Н.П. Кабанова^{1,2}, З.А. Янковая¹, Д.Ю. Константинов¹, А.В. Лямин¹

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Самарская областная детская инфекционная больница; 443029, Россия, Самара, ул. Шверника, д. 1

Резюме

Некротизирующий энтероколит – это полиэтиологическое тяжелое заболевание, характеризующееся возникновением трансмурального некроза стенки кишечника. Современные исследования предлагают новые концепции этиологии и патогенеза некротизирующего энтероколита. Существует множество факторов риска развития данной патологии: незрелость иммунной системы недоношенного новорожденного, нарушение адекватной колонизации микробиотой желудочно-кишечного тракта, несостоятельность барьерных функций кишечника, снижение толерантности к энтеральному питанию. В развитии данного заболевания равнозначную роль играют факторы риска и этиологический микробный агент. В качестве микроорганизмов, повреждающих кишечную стенку, наиболее часто у детей выселяют бактерии: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cronobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Clostridium perfringens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*. У детей с иммунодефицитами различной этиологии в возрасте до 1 мес., получающих антибактериальную терапию, в качестве возбудителя обнаруживают грибы рода *Candida*. Развитию некротизирующего энтероколита способствуют вирусные агенты: коронавирусы, ротавирусы и вирусы Коксаки. Однако наиболее часто заболевание развивается в результате повреждающего действия бактериального агента. Каждый бактериальный штамм имеет свои генетические детерминанты, которые оказывают влияние на степень патогенности возбудителя, а также на тяжесть и длительность течения заболевания. В литературном обзоре обобщены данные отечественных и зарубежных публикаций, посвященных факторам патогенности представителей семейства *Enterobacteriaceae*, таких как *Cronobacter* spp., *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp., как основных возбудителей некротизирующего энтероколита. Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* обладают множеством факторов патогенности, среди которых ведущую роль играют адгезивная активность, способность к инвазии, выживаемость внутри макрофагов, продукция экзотоксинов, биопленкообразование.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, факторы вирулентности, факторы патогенности, *Enterobacteriaceae*, *Cronobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.

Для цитирования: Кокорев ДА, Стражина ЕА, Кабанова НП, Янковая ЗА, Константинов ДЮ, Лямин АВ. Особенности факторов патогенности представителей семейства *Enterobacteriaceae*, участвующих в развитии некротизирующего энтероколита. *Медицинский совет*. 2025;19(19):154–165. <https://doi.org/10.21518/ms2025-348>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of virulence factors of the *Enterobacteriaceae* involved in the necrotizing enterocolitis development

Daniil A. Kokorev^{1✉}, d.a.kokorev@samsmu.ru, Ekaterina A. Strazhina¹, Natalya P. Kabanova^{1,2}, Zoya A. Yankovaya¹, Dmitrii Yu. Konstantinov¹, Artem V. Lyamin¹

¹ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Samara Regional Children's Infectious Hospital; 1, Shvernik St., Samara, 443029, Russia

Abstract

Necrotizing enterocolitis is a severe, multifactorial disease manifests by transmural necrosis of the intestinal wall. Recent studies propose new concepts regarding the etiology and pathogenesis of necrotizing enterocolitis. There are numerous risk factors for the development of this condition, including the immaturity of the immune system in premature neonates, impaired colonization of the gut microbiota, underdeveloped intestinal barrier functions, and reduced tolerance to enteral nutrition. Both risk factors and the etiological microbial agent plays an equally important role in the development of this disease. The most commonly isolated bacteria that damage the intestinal wall in children include *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cronobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Clostridium perfringens*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Proteus mirabilis*. In infants under one month of age with immunodeficiency of various etiologies who are receiving antimicrobial therapy, *Candida* species are identified as causative agents. Viral agents, such as Coronaviruses, Rotaviruses, and Coxsackieviruses, also play a role in the development of necrotizing enterocolitis. However, the disease most commonly results from the damaging action of bacterial agents. Each bacterial strain has its own genetic determinants, which influence the pathogenicity of the agent and the severity and duration of the disease. This review summarizes data from both domestic and international publications on the virulence

factors of the *Enterobacteriaceae*, such as *Cronobacter* spp., *Klebsiella* spp., and *Enterobacter* spp., which are primary causative agents of necrotizing enterocolitis. *Enterobacteriaceae* bacteria possess a variety of virulence factors, including adhesive activity, invasiveness, survival within macrophages, exotoxin production, and biofilm formation.

Keywords: necrotizing enterocolitis, virulence factors, pathogenicity factors, *Enterobacteriaceae*, *Cronobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.

For citation: Kokorev DA, Strazhina EA, Kabanova NP, Yankovaya ZA, Konstantinov DYU, Lyamin AV. Features of virulence factors of the *Enterobacteriaceae* involved in the necrotizing enterocolitis development. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):154–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-348>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Некротизирующий энтероколит (НЭК) – это полиэтиологическое тяжелое заболевание, характеризующееся возникновением трансмурального некроза стенки кишечника. НЭК является серьезной медико-социальной проблемой, поскольку поражает от 6 до 12% детей с низкой и очень низкой массой тела при рождении, при этом показатели массы тела новорожденного и заболеваемости находятся в обратно пропорциональной зависимости друг от друга [1, 2]. Заболеваемость НЭК у новорожденных составляет от 0,3 до 3 случаев на 1 000 детей. Показатель смертности выше в группе недоношенных новорожденных, а среди детей с синдромом задержки внутриутробного развития колеблется от 28 до 54% [3]. В таких странах, как Япония и Швейцария, где уровень показателя рождаемости недоношенных детей низкий, НЭК диагностируется у 2,1% детей, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных [3]. В Российской Федерации частота встречаемости НЭК составляет от 2 до 10 случаев на 1 000 недоношенных новорожденных [4]. Чем меньше масса тела и гестационный возраст, тем выше риск неблагоприятного исхода НЭК [2]. Уровень смертности достигает 30% и увеличивается с уменьшением срока беременности [5]. Актуальность данного заболевания связана с его быстрым развитием, сложностью диагностики и отсутствием патогномичных симптомов, в связи с чем остро стоит вопрос о необходимости поиска ранних биомаркеров НЭК для своевременного и правильного выбора тактики лечения. Отмечается, что НЭК является фактором риска задержки развития нервной системы и нейрокогнитивного дефицита у недоношенных детей [6, 7]. Важной для профилактики НЭК является стратегия, направленная на устранение модифицируемых факторов риска [8]. Для снижения риска развития НЭК рекомендуется использовать грудное вскармливание, проводить профилактику и своевременную коррекцию анемии, создавать макро- и микробарьеры для предотвращения колонизации кожи и слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта патогенными микроорганизмами [9].

НЭК наиболее часто развивается у недоношенных в связи со следующими особенностями. Во-первых, у недоношенных детей чаще наблюдается внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах, что может ухудшать кровоснабжение желудочно-кишечного тракта [10]. Во-вторых, в условиях проведения интенсивной

терапии происходит формирование кишечной микробиоты, отличной от нормальной. При сравнении микробиоты кишечника недоношенных детей с микробиотой доношенных детей было обнаружено более высокое содержание факультативных анаэробов и более низкое содержание анаэробов, таких как *Bifidobacterium* spp. и *Bacteroides* spp. [11]. В связи с отсутствием раннего естественного вскармливания происходит нарушение механизмов адаптации к энтеральному питанию, а незрелость нервной системы кишечника приводит к срыву механизмов регуляции моторики кишечника [12]. Для исследования кишечной микробиоты пациентов с НЭК используется секвенирование ампликонов V3-V4 переменных участков гена 16S бактериальной рибосомальной РНК (рРНК), которое дает общее представление о присутствующих бактериях, но не раскрывает метаболические особенности, которые могут способствовать развитию НЭК [13–16]. В табл. 1 представлены факторы риска развития НЭК и их связь с основными звеньями патогенеза.

● **Таблица 1.** Факторы риска развития некротизирующего энтероколита

● **Table 1.** Risk factors for necrotizing enterocolitis development

Фактор риска	Звенья патогенеза
Недоношенность	Морфофункциональная незрелость пищеварительных процессов, дефицит секреторного IgA, снижение местного иммунитета, некоординированная перистальтика, неконтролируемый рост условно-патогенной микробиоты [9, 17, 18]
Гипоксия, асфиксия, врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, замедленная трансфузия крови через пупочную вену, ошибочное введение катетера в пупочную артерию	Редукция брыжеечного кровообращения с ишемией кишечника из-за снижения сердечного выброса [9, 17]
Применение гиперосмолярных молочных смесей и быстрое увеличение объема энтерального питания	Изменение проницаемости слизистой оболочки кишечника, микротравма слизистой оболочки кишечника [19]
Тяжелые инфекции матери, наличие внутриутробной инфекции, хориоамнионит	Контаминация кишечника патогенной и условно-патогенной микробиотой [17, 18, 20]
Искусственное вскармливание	Энтеральное питание обеспечивает необходимый субстрат для пролиферации кишечных патогенов, отсутствие иммунопротективных факторов [19]

ПАТОГЕНЕЗ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА

Точный патогенез НЭК до конца не изучен. Многие авторы считают, что клинические и патоморфологические изменения при НЭК являются следствием одновременного существования ишемии и бактериальных факторов агрессии. В литературе активно обсуждаются аспекты данного заболевания, в том числе роль микробиоты кишечника в развитии НЭК [16]. Это объясняется сложным взаимодействием между организмом новорожденного и колонизирующими микроорганизмами в процессе перехода от внутриутробной к постнатальной среде [21]. Ишемия с последующей реперфузией поддерживает повышенную проницаемость кишечной стенки, что приводит к транслокации бактерий в стенку кишки, а затем и в системный кровоток.

Более детальный анализ кишечного микробиома в настоящее время стал возможным благодаря активному внедрению достижений в области геномного секвенирования в рутинную микробиологическую практику [16]. Микробиота кишечника – это совокупность различных видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Одной из ее функций является участие в синтезе метаболитов, а именно пептидогликанов и короткоцепочечных жирных кислот, для реализации иммуномодулирующего действия. C.J. Stewart et al. описали 3 этапа развития микробиоты у доношенных детей [22]. Первая фаза, продолжающаяся около 2 нед., характеризуется преобладанием факультативных анаэробов (*Escherichia coli*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Propionibacterium* spp.), создающих анаэробную среду для облигатных анаэробов, таких как *Bifidobacterium* spp. и *Bacteroides* spp. На последнем этапе увеличивается количество анаэробных грамположительных кокков [22, 23]. Однако микробиота кишечника у недоношенного ребенка характеризуется низким биоразнообразием, изменением ее состава, избыточным ростом патогенных микроорганизмов, меньшим количеством анаэробов по сравнению с доношенными детьми, что создает высокие риски развития НЭК [15, 24].

При анализе факторов риска развития НЭК не было выявлено конкретного микроорганизма, который являлся бы причиной возникновения заболевания. У детей с НЭК наиболее часто высеваются следующие микроорганизмы, оказывающие повреждающее воздействие на стенку кишечника: *Cronobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Enterobacter* spp. [25]. Ряд исследований, сравнивающих микробиоту кишечника недоношенных детей с НЭК и без него, указывает на относительное преобладание *Proteobacteria* spp. и *Klebsiella* spp. в кишечнике у новорожденных с НЭК и относительное уменьшение количества *Firmicutes* spp., *Bacteroidetes* spp. [26–29]. Представители кишечной микробиоты недоношенных детей вызывают провоспалительное состояние с помощью передачи сигналов Toll-подобного рецептора 4 – CD284 (Toll-like receptor 4, TLR4), участвующего в формировании врожденного иммунитета [30, 31]. Гиперстимуляция TLR4 быстро приводит к активации ядерного фактора κ B (NF- κ B)

и каспаз, что способствует выработке Th17-лимфоцитами провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли α (ФНО- α), оксида азота и ИЛ-17, ИЛ-22 [31, 32]. TLR4 участвует в реализации фагоцитоза и транслокации бактерий через слизистую оболочку кишечника. При активации TLR4 в эндотелиоцитах наблюдается снижение уровня эндотелиальной синтазы оксида азота, сопровождающееся вазоконстрикцией и ишемией кишечника [31].

ПРЕДСТАВИТЕЛИ РОДА *CRONOBACTER* КАК ВОЗБУДИТЕЛИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА

Род *Cronobacter* представляет собой группу условно-патогенных микроорганизмов, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae*. В настоящее время род *Cronobacter* включает в себя несколько видов: *C. sakazakii*, *C. malonaticus*, *C. turicensis*, *C. universalis*, *C. dublinensis*, *C. muytjensii*, *C. condimenti*, *C. pulveris*, *C. helveticus* и *C. zurichensis*. Виды *C. sakazakii* и *C. malonaticus* являются наиболее часто выявляемыми клиническими изолятами, способными вызвать неонатальный менингит, сепсис и НЭК у новорожденных [33]. *C. turicensis* и *C. universalis* редко выделяют как этиологический фактор в развитии тяжелых заболеваний, а остальные вышеперечисленные виды являются комменсальными микроорганизмами, которые, как правило, не вызывают заболевания. *C. sakazakii* и *C. malonaticus* были обнаружены в различных продуктах питания, в том числе в порошковых детских смесях [6, 34]. Контаминация данных пищевых продуктов *Cronobacter* spp. на различных этапах приготовления и использования увеличивает риски развития неонатальной инфекции [35]. Представители *Cronobacter* spp. имеют различные факторы патогенности, которые играют важную роль в развитии НЭК (табл. 2).

Начальным звеном патогенеза НЭК является прикрепление *Cronobacter* spp. к поверхности эпителиальных клеток кишечника с последующей внутриклеточной инвазией. Для реализации адгезии представители *Cronobacter* spp. имеют фимбрии, которые кодируются кластером генов *sfp* [37]. Известно, что внутриклеточная инвазия *Cronobacter* spp. связана с белками внешней мембраны A (OmpA) и X (OmpX) [49, 50]. Белок OmpA важен для поддержания структурной стабильности мембраны, бактериальной конъюгации, формирования антибиотикорезистентности [53]. Белок OmpX совместно с OmpA участвует в инвазии *Cronobacter* spp. в ткани кишечника, а его отсутствие может привести к снижению бактерии к адгезии и инвазии [54]. Y. Fan et al. исследовали влияние гена *ESA_00986* на патогенность *C. sakazakii*. Было установлено, что ген кодирует белок, являющийся разновидностью инвазина, связанного с инвазией бактериальной клетки в клетки кишечника [40]. S. Kim et al. анализировали другой ген – *labp*, необходимый для инвазии *Cronobacter* spp. в клетки слизистой оболочки кишечника. В результате исследования было установлено, что штаммы *Cronobacter* spp., не имеющие данного гена, обладали меньшей способностью к инвазии в кишечный эпителий и фагоцитозу макрофагами [50]. Кроме того, отсутствие данного гена приводит

● **Таблица 2.** Факторы патогенности представителей *Cronobacter* spp.

● **Table 2.** Virulence factors of the *Cronobacter* spp.

Фактор патогенности	Ген	Роль в патогенезе
<i>Cronobacter</i> spp.		
Эндотоксин	–	Синтез лейкотриенов, простагландинов и тромбоксанов, повреждение сосудов микроциркуляторного русла [36]
Фимбрии	<i>sfp</i>	Адгезия к эпителию слизистой оболочки кишечника [37]
Выживаемость внутри макрофагов	<i>relA, spoT, sodA, katG, trxA</i>	Регуляция окислительной толерантности и ограничение распознавания TLR4 макрофагами [38]
Белок GroEL	<i>groL</i>	Снижение экспрессии белков плотных контактов (клаудина-1, окклюдина, ZO-1, ZO-2) и некроз кишечного эпителия. Адаптация к дегидратации и гипертермическим условиям [39]
Белок инвазитин ESA_00986	<i>ESA_00986</i>	Инвазия бактерий в клетки кишечника [40]
Инфламмосома NLRP3	<i>NLRP3</i>	Активация каспазы-1 и NLRP3, повышение экспрессии ИЛ-1 β , пироптоз [41]
Белки бактериальной мембраны	<i>DsbA, PepP</i>	Стабильность оболочки бактериальной клетки, транспорт бактериальных белков через мембрану. Контроль устойчивости бактерий к нагреванию и высыханию в различных средах, к кислотному, осмотическому, окислительному стрессу [42]
Утилизация сиаловой кислоты	<i>nanAKT</i>	Источник углерода, необходимый для роста бактерий [43]
Активатор плазминогена	<i>cra</i>	Активация плазминогена, инаktivация α 2-АПФ. Расщепление белков системы комплемента C3, C3a, C4b, защита от комплемент-зависимого лизиса [44]
Гемолизин	<i>hlyA</i>	Гемолитическая активность [45]
Цинксодержащая металлопротеиназа	<i>SOD1</i>	Повышение проницаемости сосудов, разрушение мембран эндотелиальных клеток капилляров и коллагена 4-го типа [46]
Белок хемотаксиса	<i>mcp</i>	Регуляция подвижности [47]
Система поглощения железа	<i>iutA</i>	Поглощение железа из депонирующих белков для роста и размножения [48]
Белок внешней мембраны A	<i>OmpA</i>	Бактериальная конъюгация, рецептор для бактериофагов и колицинов, структурная стабильность внешней мембраны клетки [49, 50]
Белок внешней мембраны X	<i>OmpX</i>	Адгезия и инвазия [49, 50]
Способность к образованию биопленок	<i>grxB</i>	Образование биопленки, устойчивость к кислотным стрессам [51]
Жгутики	<i>FlhC</i>	Усиление образования провоспалительных цитокинов [52]

к снижению образования липополисахарида (ЛПС) клеточной стенки, увеличению биосинтеза мембранных фосфолипидов. Можно отметить, что ген *labp* регулирует не только способность к инвазии, но и выработку липида А в структуре ЛПС, являющегося одним из важнейших факторов патогенности представителей рода *Cronobacter* [50].

Важную роль в инициации воспаления в кишечной стенке при НЭК играет эндотоксин грамотрицательных бактерий *Cronobacter* spp., который по структуре является ЛПС, состоящим из липида А, олигосахаридного ядра и О-антигена. ЛПС, взаимодействуя с рецепторами TLR4 на поверхности кишечного эпителия, запускает иммунный ответ, активируя продукцию циклооксигеназы-2, обеспечивающей синтез лейкотриенов, простагландинов и тромбоксанов [55]. При НЭК обнаруживается высокий уровень ИЛ-1 β матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-11, ИЛ-18, ИЛ-12 [31]. Проникновение патогенов в клетку мишени является важнейшим компонентом инфекционного процесса. X.Jia et al. в ходе проведения масс-спектрометрии и тонкослойной хроматографии фосфолипидов клеточной стенки *Cronobacter* spp. установили, что при отсутствии

О-антигена у бактерии повышается проницаемость наружной мембраны и гидрофобность поверхности клетки [36].

В результате исследования на лабораторных животных A. Zhou et al. предположили, что наличие *C. sakazakii* в жизнеспособном, но некультивируемом состоянии (viable but non-culturable, VBNC) в порошковых детских смесях представляет собой потенциальную опасность для новорожденных [56]. Оказалось, что выживаемость *C. sakazakii* в состоянии VBNC в макрофагах выше, чем в культивируемом виде. Это способствует «ускользанию» от иммунного надзора и гематогенному распространению возбудителя через макрофаги по организму [56]. В дальнейших исследованиях была продемонстрирована способность *C. sakazakii* VBNC к выживанию в макрофагах за счет устойчивости к окислительному стрессу [38]. Для выживания внутри макрофагов данного микроорганизма важное значение имеет активация генов строгого ответа (*relA* и *spoT*) и генов антиоксидантной защиты (*sodA*, *katG* и *trxA*). Благодаря кластеру данных генов происходит регуляция окислительной толерантности посредством строгой реакции и подавления биосинтеза ЛПС клеточной стенки для ограничения распознавания TLR4 макрофагами [38].

Ген *sod*, кодирующий супероксиддисмутазу, нейтрализует активные формы кислорода в макрофагах. Это снижает уровень окислительного стресса и иммунный ответ организма, тем самым улучшая выживаемость бактерий, обладающих данным геном, в макрофагах [57].

D. Zhu et al. исследовали рекомбинантный белок GroEL, кодируемый геном *groL*, являющийся молекулярным шапероном. Он обеспечивает адаптацию *Cronobacter* spp. к дегидратации и гипертермическим условиям. За счет способности к восстановлению поврежденных под воздействием температуры или окислительного стресса белков существует вероятность снижения микробиологической безопасности пищевых продуктов. Авторы в результате исследования установили, что GroEL активирует сигнальный путь NF-κB, стимулируя высвобождение провоспалительных цитокинов, снижая экспрессию белков плотных контактов (клаудина-1, окклюдина, ZO-1, ZO-2), что в конечном итоге приводит к некрозу клеток-мишеней и преодолению бактериями кишечного барьера [39].

Z. Chen et al. исследовали роль инфламماسомы (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) *Cronobacter* spp. в развитии воспалительной реакции при НЭК. *Cronobacter* spp. усиливает внутриклеточную экспрессию NF-κB через сигнальный путь TLR4/MyD88 в клетках кишечника, что активирует сигнальный путь инфламماسомы NLRP3. Это способствует активации связанных с ней белков – каспазы-1 и NLRP3, которые повышают экспрессию ИЛ-1β и опосредуют пироптоз, что в конечном итоге приводит к гибели клеток при НЭК [41].

T. Jin et al. исследовали роль генов *DsbA* и *PepP*, отвечающих за стабильность оболочки бактериальной клетки. *DsbA* отвечает за гомеостаз белков бактериальной мембраны, *PepP* отвечает за транспорт бактериальных белков через внутреннюю и внешнюю мембраны на поверхность клетки и в периплазму. В ходе исследования данные гены были удалены, в результате чего установлена их роль в формировании устойчивости к высоким температурам, высыханию, кислотному, осмотическому и окислительному стрессам. Инактивация генов *DsbA* и *PepP* привела к ослаблению адгезии и инвазии *C. sakazakii* и ее внутриклеточной репликации [42, 58].

C. sakazakii является одним из видов рода *Cronobacter*, обладающим генами *yhcH* и *nanAKT*, которые контролируют использование сиаловой кислоты. Она находится в грудном молоке, детских порошковых смесях в виде сиалоолигосахаридов, которые остаются неперевааренными у новорожденных, вследствие чего ее количество в микроворсинках кишечника увеличивается. Уникальное использование сиаловой кислоты *C. sakazakii* как источника углерода для роста способствует колонизации слизистой оболочки кишечника [43].

Только *C. sakazakii* имеет ген *cra*, кодирующий синтез протеазы мембраны бактериальной клетки – активатор плазминогена. Она обеспечивает устойчивость к бактерицидной активности сыворотки крови. Данный фактор патогенности отвечает за расщепление ряда белков сыворотки крови, в том числе белков системы комплемента C3, C3a, C4b, обеспечивая защиту от комплемент-зависимого

лизиса. Из-за воздействия активатора плазминогена происходит превращение плазминогена в плазмин с неконтролируемым повышением его активности и инактивацией ингибитора плазмينا (α2-антиплазмин), что способствует распространению *Cronobacter* spp. в организме [44].

Гемолизин, кодируемый геном *hlyA*, является интегральным белком внешней мембраны *Cronobacter* spp. [45]. Железо, полученное из гема, является важным микроэлементом, необходимым для роста и метаболизма *Cronobacter* spp. Y. Wang et al. считают, что данный микроэлемент влияет на подвижность бактерии и формирование биопленки [48]. Кроме того, представители рода *Cronobacter* экспрессируют для усвоения железа сидерофоры, которые представлены двумя системами транспорта железа – Feo и Efe, кодируемые генами *feoABC* и *efeUOB* соответственно, используемые для получения Fe²⁺ из окружающей среды, а также аэробактиноподобный сидерофор кронабактин для транспорта Fe³⁺ [59].

Одним из факторов патогенности *Cronobacter* spp. является цинксодержащая металлопротеиназа, обладающая каталитической активностью. Она обеспечивает повышение проницаемости сосудов, разрушение мембран эндотелиальных клеток капилляров и структурных компонентов внеклеточного матрикса тканей, в частности коллагена 4-го типа. Данные свойства необходимы для реализации инвазии и распространения *Cronobacter* spp. в организме [46].

В исследовании N. Ling et al. изучалась роль гена *grxV* в обеспечении кислотоустойчивости, поверхностной гидрофобности, подвижности и образовании биопленки у *C. sakazakii*. Делеция *grxV* снижала устойчивость к кислотным стрессам и приводила к более слабой поверхностной гидрофобности, образованию биопленки в условиях нормального состояния и кислотного стресса по сравнению с таковыми у штамма дикого типа, однако подвижность не была затронута. Следовательно, *grxV* влияет на выживание *C. sakazakii* в условиях кислотного стресса и образование биопленки [51].

J. Parra-Flores et al. проводили исследование, посвященное распределению генов вирулентности и устойчивости к антибиотикам у штаммов *C. sakazakii*, выделенных из порошковых и молочных смесей, с помощью полногеномного секвенирования [60]. Они выяснили, что высокая антибактериальная устойчивость данных микроорганизмов связана с формированием биопленок, которые представляют собой сложные микробные сообщества, заключенные во внеклеточное полимерное вещество. Бактерии продуцируют экзополисахариды, которые обеспечивают поддержание структуры и стабильности биопленки [61]. Возможность образования биопленки в человеческом организме является одной из причин персистенции инфекции. Кроме того, биопленки могут формироваться на различных материалах, в том числе после воздействия ультрафиолетового облучения и этанола на силиконе, нержавеющей стали, поликарбонате, латексе, стекле, поливинилхлориде. Образование биопленок *Cronobacter* spp. на трубках для энтерального питания новорожденных увеличивает риск их заражения [62, 63]. L. Hu при изучении распространенности оперонов Curli среди штаммов *Cronobacter* spp., полученных из различных источников, установил, что гены *CsgA*, *CsgB*

участвуют в ранних стадиях образования биопленки и межклеточной агрегации [64]. Наличие данных генов чаще определялось у клинических изолятов по сравнению с пищевыми изолятами и изолятами, выделенными из объектов окружающей среды. На нарушение образования биопленки влияет множество факторов. Одним из них является отсутствие гена *msr*, кодирующего метилацепторный белок хемотаксиса, отвечающего за подвижность *Cronobacter* spp. [47].

Жгутики *Cronobacter* spp. участвуют не только в реализации подвижности бактерии, но и в формировании биопленки и адгезии к эпителиальным клеткам кишечника [52]. Жгутик действует как иммунный стимулятор, поскольку усиливает образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-10) в моноцитах человека и белках внешней мембраны, которые важны для проникновения бактерий в клетки хозяина [65].

ДРУГИЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ СЕМЕЙСТВА ENTEROBACTERIACEAE КАК ВОЗБУДИТЕЛИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА

По данным исследований различных авторов, можно сказать, что возможными этиологическими факторами не только НЭК, но и других инфекций новорожденных являются такие представители семейства *Enterobacteriaceae*, как бактерии родов *Klebsiella* и *Enterobacter* [9, 66]. Развитие НЭК чаще всего связано с колонизацией кишечника новорожденных видами *Klebsiella oxytoca* и *Klebsiella pneumoniae* [67]. По результатам ретроспективного исследования «случай-контроль» О.В. Ионова и соавт., одним из возбудителей НЭК у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела стали представители рода *Enterobacter* [9]. В литературе часто описываются случаи вспышек внутрибольничных инфекций, обусловленных представителями рода *Enterobacter*,

в отделениях интенсивной терапии новорожденных [68–70]. Представители *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. имеют различные факторы патогенности, которые играют важную роль в развитии НЭК (табл. 3).

Бактерии рода *Klebsiella* – грамотрицательные неподвижные факультативно-анаэробные бактерии, широко распространенные в природе. Они являются представителями условно-патогенной микрофлоры, поскольку могут колонизировать слизистые оболочки верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта без участия в патологическом процессе. Но при определенных условиях данные бактерии реализуют свои патогенные свойства, вызывая развитие инфекций. Таксономические исследования на основе генома показали, что *K. oxytoca* – это не один вид, а комплекс, состоящий как минимум из шести видов: *K. grimontii*, *K. huaxiensis*, *K. michiganensis*, *K. oxytoca*, *K. pasteurii* и *K. spallanzanii* [82]. В связи с неоднородностью основных патогенных свойств *K. pneumoniae* было принято решение выделять классические (classical *K. pneumoniae*, cKp) и гипervирulentные (hypervirulent *K. pneumoniae*, hvKp) штаммы [83].

Представители рода *Enterobacter* являются факультативно-анаэробными, грамотрицательными, неспорообразующими палочковидными бактериями. Род включает в себя более 50 видов, но наибольшей клинической значимостью обладают *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter gergoviae*, *Enterobacter intermedius*.

Всемирная организация здравоохранения отнесла бактерии родов *Klebsiella* и *Enterobacter* к группе ESKAPE, поскольку они являются наиболее значимыми патогенами в связи с антибиотикорезистентностью. Это связано с их способностью продуцировать ферменты – β -лактамазы и карбапенемазы [84, 85].

S. Coleman et al., проанализировав состав кишечной микрофлоры у недоношенных детей, подверженных риску

● **Таблица 3.** Факторы патогенности представителей *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp.

● **Table 3.** Virulence factors of the *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp.

Фактор патогенности	Ген	Роль в патогенезе
Фимбриальные адгезины	<i>MrkD, fimH, fimB, fimE, fimG, fimF</i>	Прикрепление к эпителиальным клеткам кишечника, образование биопленки [71]
Эндотоксин	–	Синтез лейкотриенов, простагландинов и тромбоксанов, повреждение сосудов микроциркуляторного русла [50, 55]
Капсула	<i>magA, rmpA, rmpA2, rscB</i>	Защита от фагоцитоза, угнетение комплемент-зависимого фагоцитоза, снижение скорости миграции нейтрофилов в очаг воспаления [72, 73]
Способность к образованию биопленок	<i>papC, fimA, pilQ</i>	Формирование биопленки [74]
Система поглощения железа	<i>kfu</i>	Синтез сидерофоров и поглощение железа из транспортных и депонирующих белков [72, 75]
Иерсиниобактин	<i>ybtS</i>	Добыча железа, уменьшение образования активных форм кислорода в моноцитах, макрофагах [76–79]
Энтеробактин	<i>entA, entB, entE</i>	
Аэробактин	<i>iucA, iucC, iucD</i>	
Сальмохелин	<i>iroN, iroB</i>	
Гемолизин	<i>hlyA</i>	Гемолитическая активность [80]
Термостабильный и термолабильный энтеротоксины	<i>estA, elt</i>	Нарушение водно-солевого обмена: подавление всасывания Na^+ , Cl^- и H_2O на вершинке ворсинок кишечника, стимуляция секреции этих ионов в криптах [81]

НЭК, выявили наличие конкуренции за колонизацию кишечника между *K. oxytoca* и *K. pneumoniae* [67]. Из-за недостаточности развития ферментативных систем на поверхности кишечных ворсинок у недоношенных детей усиливается риск непереваривания сахаров. Существование *Klebsiella* spp. в среде с высоким содержанием глюкозы может усилить экспрессию факторов патогенности [86]. В связи с потребностью в углеводах как источнике роста между представителями семейства *Enterobacteriaceae* может развиваться конкуренция. В литературе приводятся данные о наличии внутривидовой и межвидовой бактериальной конкуренции *E. cloacae* с другими представителями кишечной микробиоты за счет наличия системы секреции 6-го типа T6SS-1 (Type VI secretion system-1), необходимой для подавления жизнедеятельности других видов [87].

Начальный этап патогенеза НЭК начинается с избирательного взаимодействия бактерии с рецепторами на поверхности эпителиальных клеток кишечника с последующей колонизацией слизистой оболочки. Важную роль в прикреплении *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. играет наличие молекул адгезии. В большинстве случаев для клинических изолятов *K. pneumoniae* характерно наличие фимбрий 1-го и 3-го типов [71, 88]. Для *Enterobacter* spp. также характерно наличие фимбрий 1-го и 3-го типов [89]. Молекула фимбрий состоит из нескольких участков, а именно fimA, fimG, fimH. Кроме того, способность данных бактерий к адгезии зависит и от нефимбриальных факторов: мукоида капсульного полисахарида, ЛПС клеточной стенки, поверхностных белков наружной мембраны. Фимбрии 1-го типа обеспечивают прикрепление *Klebsiella* spp. к энтероцитам, а фимбрии 3-го типа участвуют в образовании биопленки. Фимбрии 1-го типа не играют роли в формировании биопленки, что было установлено в исследовании C. Schroll et al., где экспрессия данного фактора патогенности уменьшилась у бактерий, способных к образованию биопленки [88]. Адгезированные представители *Klebsiella* spp. обладают способностью к инвазии, индуцируя собственный фагоцитоз за счет сигнального каскада. Происходит создание благоприятной среды для репликации патогенов, защищающей их от иммунного ответа хозяина.

В отличие от *Klebsiella* spp., представители *Enterobacter* spp. – подвижные бактерии. Жгутики распределены по всей поверхности бактериальной клетки (перитрихи) [90]. Однако данные структуры бактериальной клетки обеспечивают не только подвижность. Жгутики участвуют в реализации адгезии, формировании биопленки, колонизации экологических ниш, инвазии. Наибольшую инвазивную активность проявляют штаммы *E. cloacae*, обладающие способностью синтезировать белок внешней мембраны OmpX [91].

Бактерии рода *Klebsiella* имеют полисахаридную капсулу, которая мощным слоем покрывает клетку снаружи [92]. Некоторые представители рода *Enterobacter* также способны к образованию капсулы. Она обеспечивает защиту от фагоцитоза, системы комплемента, бактерицидных факторов, реакций иммунного ответа восприимчивого макроорганизма, направленных на уничтожение патогена [72]. Уклонение от фагоцитоза происходит за счет экранирования

поверхностных структур бактериальной клетки, необходимых для прямой и опсонин-зависимой адгезии фагоцитов [73]. За счет маскировки активаторов комплемента, расположенных на поверхности клетки, снижается концентрация хемоаттрактантов C3a и C5a, вследствие чего угнетается комплемент-зависимый фагоцитоз. Капсульные штаммы *Klebsiella* spp. слабо стимулируют выработку молекул ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО-α, молекулы межклеточной адгезии-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1, ICAM1), что приводит к снижению скорости миграции нейтрофилов в очаг воспаления [93]. Некоторые штаммы *Klebsiella* spp. являются гипервирулентными в связи со способностью к избыточной продукции капсульных полисахаридов. За данное свойство отвечают гены *rpmA*, *rpmA2*, *rcsB*, *magA*, входящие в состав локуса *csp* [94]. Синтез полисахаридов капсулы усиливается при увеличении концентрации глюкозы в просвете кишечника независимо от наличия гена *rpmA*.

Klebsiella spp. способны формировать биопленки, что особенно актуально в условиях отделений интенсивной реанимации и терапии новорожденных [74]. В исследовании A. Ghasemian et al. штаммы *K. oxytoca*, умеренно образующие биопленку, демонстрировали более высокую экспрессию генов *fimA*, *pilQ*, *mrkA*, отвечающих за факторы адгезии, по сравнению со штаммами, не образующими биопленку [95]. Клинические штаммы *E. cloacae* также способны к формированию биопленок, особенно на различных субстратах внешней среды [96].

Такой микроэлемент, как железо, является важным фактором, необходимым для многих бактерий в процессе развития инфекции [97]. Снижение его концентрации в очаге воспаления является проявлением неспецифического иммунного ответа, приводящего к снижению эффективности работы металлопротеиназ бактериальных клеток. Способность к конкуренции за Fe^{3+} макроорганизма между бактериями возможна благодаря выработке сидерофоров. Они представляют собой небольшие железо-хелатирующие соединения с более высокой аффинностью к Fe^{3+} по сравнению с транспортными белками железа в организме хозяина [75]. *K. pneumoniae* секретирует несколько сидерофоров: энтеробактин, сальмохелин, аэробактин, иерсиниобактин [98]. В литературе отмечалось, что патогенные бактерии, не способные вырабатывать определенные сидерофоры, обладают меньшей вирулентностью при развитии инфекционного процесса по сравнению с теми, которые их вырабатывают [76, 77]. Выяснено, что гипервирулентные штаммы *Klebsiella* spp. вырабатывают в 8–10 раз больше сидерофоров по сравнению с классическими штаммами *Klebsiella* spp. [78]. Сальмохелин и аэробактин синтезируются преимущественно гипервирулентными штаммами *Klebsiella* spp. Энтеробактин является наиболее распространенным сидерофором клинических штаммов *K. pneumoniae* [79]. Но он имеет невысокую эффективность транспорта железа, т. к. инактивируется белком липокалином-2, секретируемым нейтрофилами и эпителиальными клетками. Иерсиниобактин встречается как у классических, так и у гипервирулентных *Klebsiella* spp. [78].

Выявлена способность данных бактерий образовывать особую группу гемолизин – тиолактивируемые или

тиол-зависимые гемолизины, которые обуславливают цитотоксическую активность бактерий (ген *hlyA*) [80].

K. oxytoca вырабатывает два цитотоксина – тилимидин и тиливаллин, которые способствуют патологическим изменениям в кишечнике. Опытным путем выяснено, что взаимодействие тилимидина с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) энтероцитов у инфицированных мышей вызывает разрыв цепей ДНК, способствуя повреждению данных клеток [99]. S. Paveglio et al. определили, что *K. oxytoca* может вытеснять из ниши кишечной микрофлоры комменсалов за счет синтеза тилимидина [100]. В литературе описано, что бактериальный индол обладает способностью снижать цитотоксичность *Klebsiella* spp. за счет подавления выработки тилимидина и активации рецептора прегнана X (Pregnane X receptor, PXR) [101].

Способность к секреции гемолизина наблюдается у многих представителей родов *Klebsiella* и *Enterobacter*. Чаще всего способность к синтезу α -гемолизина обнаружена у *E. cloacae*, выделенных из испражнений новорожденных. Под действием данного экзотоксина образуются поры в мембранах клеток. В результате запускаются такие процессы, как активация эндонуклеаз, высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления, синтез эйкозаноидов [102].

Представители родов *Klebsiella* и *Enterobacter* образуют термостабильные (ST) и термолабильные (LT) энтеротоксины. Энтеротоксины стимулируют гиперсекрецию эпителиальными клетками кишечника ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , что приводит к нарушению водно-солевого баланса и развитию диареи. В результате опыта на лабораторных животных было установлено наличие плеiotропного иммунотоксического действия LT-энтеротоксина *E. cloacae*. Оно заключалось в подавлении антигенпрезентирующей и антигенпроцессинговой функций макрофагов, усилении митотической активности лимфоцитов, нарушении образования специфических В-лимфоцитов [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НЭК – неспецифическое воспалительное заболевание, вызываемое инфекционными агентами на фоне незрелости механизмов местной защиты и гипоксически-ишемического повреждения слизистой оболочки кишечника. На данный момент не установлен конкретный этиологический агент, вызывающий развитие НЭК. Из представленного литературного обзора следует, что основными возбудителями НЭК являются представители родов *Cronobacter*, *Klebsiella* и *Enterobacter*. Данные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* обладают множеством факторов

патогенности, которые можно разделить на три группы: определяющие взаимодействие с клеткой-мишенью, обеспечивающие устойчивость к бактерицидным факторам макроорганизма и токсические продукты, оказывающие повреждающее действие на клетки. Перечисленные представители семейства *Enterobacteriaceae* обладают выраженной способностью к адгезии, причем как к органическим, так и неорганическим субстратам. Данная способность реализуется за счет фимбриальных и нефимбриальных адгезинов. Они представлены фимбриями, пилиями, белками внешней мембраны. Важное значение имеет способность к внутриклеточной инвазии, что способствует персистенции возбудителя в восприимчивом организме. Молекулы ЛПС в составе клеточной стенки высвобождаются после гибели грамотрицательных бактерий. Они обеспечивают защиту от системы комплемента и фагоцитоза; взаимодействуя с различными гуморальными и клеточными компонентами иммунной системы, запускают каскад реакций, приводящих к интоксикации. Рассмотренные нами представители семейства *Enterobacteriaceae* имеют сидерофоры. Данный фактор патогенности обеспечивает клетку бактерий Fe^{3+} , несмотря на ограниченное количество несвязанных ионов данного микроэлемента в организме человека. Сидерофоры способны защищать бактериальные клетки от активных форм кислорода и оказывать токсическое действие на клетки-мишени. Потеря способности секретировать сидерофоры может привести к снижению вирулентности микроба. Токсины, вырабатываемые *Klebsiella* spp., *Cronobacter* spp. и *Enterobacter* spp., способны повреждать экстраклеточные структуры и цитоплазматическую мембрану посредством образования пор или ферментативного гидролиза. Эти повреждения могут вызвать лизис клетки, что способствует распространению бактерий по организму. Другие токсины могут поражать клетки-мишени из-за ингибирования синтеза протеинов. За счет способности к формированию биопленок данные бактерии могут длительное время оставаться жизнеспособными на предметах окружающей среды, что играет роль в передаче инфекции. Следует отметить, что штаммы внутри вида могут отличаться друг от друга набором факторов патогенности, что связано с наличием конкретных генетических детерминант. Таким образом, НЭК является многофакторным заболеванием, в развитии которого равнозначную роль играют факторы риска и этиологический микробный агент, реализующий свои патогенные свойства в организме новорожденного.



Поступила / Received 20.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2025

Принята в печать / Accepted 25.08.2025

Список литературы / References

1. Xiong T, Maheshwari A, Neu J, Ei-Saie A, Pammi M. An overview of systematic reviews of randomized-controlled trials for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Neonatology*. 2020;117(1):46–56. <https://doi.org/10.1159/000504371>.
2. Meister AL, Doherty KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med*. 2020;245(2):85–95. <https://doi.org/10.1177/1535370219891971>.
3. Flahive C, Schlegel A, Mezoff EA. Necrotizing Enterocolitis: Updates on Morbidity and Mortality Outcomes. *J Pediatr*. 2020;220:7–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.12.035>.
4. Абдуманов А. Оптимизация лечения некротизирующего энтероколита у новорожденных. *Science and Innovation*. 2022;1(8):653–657. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7433165>.
5. Абдуманов А. Оптимизация лечения некротизирующего энтероколита у новорожденных. *Science and Innovation*. 2022;1(8):653–657. (In Russ.) <https://doi.org/10.5281/zenodo.7433165>.
6. Garg PM, Paschal JL, Zhang M, Pippins M, Matthews A, Adams K et al. Brain injury in preterm infants with surgical necrotizing enterocolitis: clinical and bowel pathological correlates. *Pediatr Res*. 2022;91(5):1182–1195. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01614-3>.

6. Song X, Shukla S, Kim M. Detection of *Cronobacter* species in powdered infant formula using immunoliposome-based immunomagnetic concentration and separation assay. *Food Microbiol.* 2018;72:23–30. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2017.11.002>.
7. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Gestational age at birth and cognitive outcomes in adolescence: population based full sibling cohort study. *BMJ.* 2023;380:e072779. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072779>.
8. Lamireau N, Greiner E, Hascoët JM. Risk factors associated with necrotizing enterocolitis in preterm infants: A case-control study. *Arch Pediatr.* 2023;30(7):477–482. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2023.07.003>.
9. Ионов ОВ, Шарафутдинова ДР, Балашова ЕН, Киртбая АР, Костерина ЕЕ, Шакая МН и др. Факторы, ассоциированные с развитием некротизирующего энтероколита у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении: ретроспективный анализ. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(1):28–41. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-28-41>.
10. Ionov OV, Sharafutdinova DR, Balashova EN, Kirtbaya AR, Kosterina EE, Shakaya MN et al. Necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants and associated risk factors: a retrospective analysis. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2023;11(1):28–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-28-41>.
11. van der Heide M, Mebius MJ, Bos AF, Roofthoof MTR, Berger RMF, Hulscher JBF, Kooi EMW. Hypoxic/ischemic hits predispose to necrotizing enterocolitis in (near) term infants with congenital heart disease: a case control study. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):553. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02446-6>.
12. Arboreleya S, Binetti A, Salazar N, Fernández N, Solís G, Hernández-Barranco A et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Ecol.* 2012;79(3):763–772. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2011.01261.x>.
13. Pammi M, Hollister E, Neu J. Gut Injury and the Microbiome in Neonates. *Clin Perinatol.* 2020;47(2):369–382. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2020.02.010>.
14. Roswall J, Olsson LM, Kovatcheva-Datchary P, Nilsson S, Tremaroli V, Simon MC et al. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):765–776.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.021>.
15. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strømme K, Nakstad B, Rønnestad AE et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep.* 2018;8(1):2453. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20827-x>.
16. Fu X, Li S, Jiang Y, Hu X, Wu H. Necrotizing Enterocolitis and Intestinal Microbiota: The Timing of Disease and Combined Effects of Multiple Species. *Front Pediatr.* 2021;9:657349. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.657349>.
17. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet.* 2016;387(10031):1928–1936. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00081-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00081-7).
18. Zhao S, Jiang H, Miao Y, Liu W, Li Y, Liu H et al. Factors influencing necrotizing enterocolitis in premature infants in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):148. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04607-3>.
19. Corebima BIRV, Handono K, Barlianto W, Santosaningsih D, Rohsiswatmo R, Sulistijono E et al. Risk factors of necrotizing enterocolitis among 28–34 weeks preterm neonates at a Tertiary Care Hospital, East Java, Indonesia. *Med J Malaysia.* 2023;78(4):458–465. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37518912/>.
20. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr.* 2010;156(4):562–567.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.040>.
21. Карпова ИЮ, Паршиков ВВ, Новопольцева ЕГ, Пятава ЕД, Молчанова ДВ. Стратификация факторов риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. *Детская хирургия.* 2019;23(2):64–67. <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-2-64-67>.
22. Karpova IYu, Parshikov VV, Novopol'tseva EG, Pyatova ED, Molchanova DV. Stratification of risk factors for the development of necrotizing enterocolitis in newborns. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2019;23(2):64–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-2-64-67>.
23. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Research.* 2019;8(F1000 Faculty Rev):107. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17228.1>.
24. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* 2018;562(7728):583–588. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>.
25. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2019;195(1):74–85. <https://doi.org/10.1111/cei.13158>.
26. Припутневич ТВ, Исаева ЕЛ, Муравьева ВВ, Месян МК, Зубков ВВ, Николаева АВ и др. Становление микробиоты кишечника доношенных и поздних недоношенных детей, рожденных самопроизвольно и путем операции кесарева сечения. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(1):42–56. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-42-56>.
27. Priputnevich TV, Isaeva EL, Muravieva VV, Mesyan MK, Zubkov VV, Nikolaeva AV et al. Development of the gut microbiota of term and late preterm newborn infants. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2023;11(1):42–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-42-56>.
28. He Y, Du W, Xiao S, Zeng B, She X, Liu D et al. Colonization of fecal microbiota from patients with neonatal necrotizing enterocolitis exacerbates intestinal injury in germfree mice subjected to necrotizing enterocolitis-induction protocol via alterations in butyrate and regulatory T cells. *J Transl Med.* 2021;19(1):510. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03109-5>.
29. Kim CS, Claud EC. Necrotizing Enterocolitis Pathophysiology: How Microbiome Data Alter Our Understanding. *Clin Perinatol.* 2019;46(1):29–38. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.10.003>.
30. Huang H, Peng Q, Zhang Y, Li Y, Huang N, Duan M, Huang B. Abnormalities in microbial composition and function in infants with necrotizing enterocolitis: A single-center observational study. *Front Pediatr.* 2022;10:963345. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.963345>.
31. Olm MR, Bhattacharya N, Crits-Christoph A, Firek BA, Baker R, Song YS et al. Necrotizing enterocolitis is preceded by increased gut bacterial replication, *Klebsiella*, and fimbriae-encoding bacteria. *Sci Adv.* 2019;5(12):eaax5727. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax5727>.
32. Duan M, Han Z, Huang N. Changes of intestinal microflora in neonatal necrotizing enterocolitis: a single-center study. *J Int Med Res.* 2020;48(9):300060520957804. <https://doi.org/10.1177/0300060520957804>.
33. Kovler ML, Gonzalez Salazar AJ, Fulton WB, Lu P, Yamaguchi Y, Zhou Q et al. Toll-like receptor 4-mediated enteric glia loss is critical for the development of necrotizing enterocolitis. *Sci Transl Med.* 2021;13(612):eabg3459. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abg3459>.
34. Hackam DJ, Sodhi CP. Toll-Like Receptor-Mediated Intestinal Inflammatory Imbalance in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;6(2):229–238.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.001>.
35. Liu T, Zong H, Chen X, Li S, Liu Z, Cui X et al. Toll-like receptor 4-mediated necroptosis in the development of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2022;91(1):73–82. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01457-y>.
36. Ling N, Li C, Zhang J, Wu Q, Zeng H, He W et al. Prevalence and Molecular and Antimicrobial Characteristics of *Cronobacter* spp. Isolated From Raw Vegetables in China. *Front Microbiol.* 2018;9:1149. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01149>.
37. Song X, Teng H, Chen L, Kim M. *Cronobacter* Species in Powdered Infant Formula and Their Detection Methods. *Korean J Food Sci Anim Resour.* 2018;38(2):376–390. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2018.38.2.376>.
38. Gan X, Li M, Xu J, Yan S, Wang W, Li F. Emerging of Multidrug-Resistant *Cronobacter sakazakii* Isolated from Infant Supplementary Food in China. *Microbiol Spectr.* 2022;10(5):e0119722. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01197-22>.
39. Jia X, Hua J, Liu L, Xu Z, Li Y. Phenotypic characterization of pathogenic *Cronobacter* spp. strains. *Microb Pathog.* 2018;121:232–237. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.05.033>.
40. Cui J, Hu J, Du X, Yan C, Xue G, Li S et al. Genomic Analysis of Putative Virulence Factors Affecting Cytotoxicity of *Cronobacter*. *Front Microbiol.* 2020;10:3104. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03104>.
41. Liu Y, Zhang J, Zhao H, Zhong F, Li J, Zhao L. VBNC *Cronobacter sakazakii* survives in macrophages by resisting oxidative stress and evading recognition by macrophages. *BMC Microbiol.* 2024;24(1):458. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03595-9>.
42. Zhu D, Fan Y, Wang X, Li P, Huang Y, Jiao J et al. Characterization of Molecular Chaperone GroEL as a Potential Virulence Factor in *Cronobacter sakazakii*. *Foods.* 2023;12(18):3404. <https://doi.org/10.3390/foods12183404>.
43. Fan Y, Li P, Zhu D, Zhao C, Jiao J, Ji X, Du X. Effects of *ESA_00986* Gene on Adhesion/Invasion and Virulence of *Cronobacter sakazakii* and Its Molecular Mechanism. *Foods.* 2023;12(13):2572. <https://doi.org/10.3390/foods12132572>.
44. Chen Z, Zhang Y, Lin R, Meng X, Zhao W, Shen W, Fan H. *Cronobacter sakazakii* induces necrotizing enterocolitis by regulating NLRP3 inflammasome expression via TLR4. *J Med Microbiol.* 2020;69(5):748–758. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001181>.
45. Li P, Dong X, Wang XY, Du T, Du XJ, Wang S. Comparative Proteomic Analysis of Adhesion/Invasion Related Proteins in *Cronobacter sakazakii* Based on Data-Independent Acquisition Coupled With LC-MS/MS. *Front Microbiol.* 2020;11:1239. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01239>.
46. Joseph S, Hariri S, Masood N, Forsythe S. Sialic acid utilization by *Cronobacter sakazakii*. *Microb Inform Exp.* 2013;3(1):3. <https://doi.org/10.1186/2042-5783-3-3>.

44. Chen X, Xue J, Dong X, Lu P. Uncovering virulence factors in *Cronobacter sakazakii*: insights from genetic screening and proteomic profiling. *Appl Environ Microbiol*. 2023;89(10):e0102823. <https://doi.org/10.1128/aem.01028-23>.
45. Holý O, Cruz-Córdova A, Xicohtencatl-Cortes J, Hochel I, Parra-Flores J, Petrželová J et al. Occurrence of virulence factors in *Cronobacter sakazakii* and *Cronobacter malonaticus* originated from clinical samples. *Microb Pathog*. 2019;127:250–256. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.12.011>.
46. Eshwar AK, Wolfrum N, Stephan R, Fanning S, Lehner A. Interaction of matrix metalloproteinase-9 and Zpx in *Cronobacter turicensis* LMG 23827^T mediated infections in the zebrafish model. *Cell Microbiol*. 2018;20(11):e12888. <https://doi.org/10.1111/cmi.12888>.
47. Qian C, Huang M, Du Y, Song J, Mu H, Wei Y et al. Chemotaxis and Shorter O-Antigen Chain Length Contribute to the Strong Desiccation Tolerance of a Food-Isolated *Cronobacter sakazakii* Strain. *Front Microbiol*. 2022;12:779538. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.779538>.
48. Wang Y, Ling N, Wang Y, Ou D, Liang Z, Li G et al. Effect of ferric ions on *Cronobacter sakazakii* growth, biofilm formation, and swarming motility. *Int J Food Microbiol*. 2024;408:110418. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2023.110418>.
49. Ye Y, Ling N, Gao J, Zhang M, Zhang X, Tong L et al. Short communication: Roles of outer membrane protein W (OmpW) on survival and biofilm formation of *Cronobacter sakazakii* under neomycin sulfate stress. *J Dairy Sci*. 2018;101(4):2927–2931. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13517>.
50. Kim S, Yoon H, Ryu S. New virulence factor CSK29544_02616 as LpxA binding partner in *Cronobacter sakazakii*. *Sci Rep*. 2018;8(1):835. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19306-0>.
51. Ling N, Zhang J, Li C, Zeng H, He W, Ye Y, Wu Q. The Glutaredoxin Gene, *grxB*, Affects Acid Tolerance, Surface Hydrophobicity, Auto-Aggregation, and Biofilm Formation in *Cronobacter sakazakii*. *Front Microbiol*. 2018;9:133. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00133>.
52. Ling N, Wang X, Liu D, Shen Y, Zhang D, Ou D et al. Role of flhC on biofilm formation, adhesion, and cell motility in *Cronobacter malonaticus* and regulation of luxS. *Food Chem Toxicol*. 2021;149:111940. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.111940>.
53. Choi U, Lee CR. Distinct Roles of Outer Membrane Porins in Antibiotic Resistance and Membrane Integrity in *Escherichia coli*. *Front Microbiol*. 2019;10:953. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00953>.
54. Kothary MH, Gopinath GR, Gangiredla J, Rallabhandi PV, Harrison LM, Yan QQ et al. Analysis and Characterization of Proteins Associated with Outer Membrane Vesicles Secreted by *Cronobacter* spp. *Front Microbiol*. 2017;8:134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00134>.
55. Ling N, Zhang X, Forsythe S, Zhang D, Shen Y, Zhang J et al. *Bacteroides fragilis* ameliorates *Cronobacter malonaticus* lipopolysaccharide-induced pathological injury through modulation of the intestinal microbiota. *Front Immunol*. 2022;13:931871. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.931871>.
56. Zhou A, Wang L, Zhang J, Yang X, Ou Z, Zhao L. Survival of viable but non-culturable *Cronobacter sakazakii* in macrophages contributes to infections. *Microb Pathog*. 2021;158:105064. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105064>.
57. Cavinato L, Genise E, Luly FR, Di Domenico EG, Del Porto P, Ascenzioni F. Escaping the Phagocytic Oxidative Burst: The Role of SODB in the Survival of *Pseudomonas aeruginosa* Within Macrophages. *Front Microbiol*. 2020;11:326. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00326>.
58. Jin T, Pang L, Yue T, Niu L, Li T, Liang Y et al. The role of DsbA and PepP genes in the environmental tolerance and virulence factors of *Cronobacter sakazakii*. *Food Res Int*. 2024;190:114555. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114555>.
59. Grim CJ, Kothary MH, Gopinath G, Jarvis KG, Beaubrun JJ, McClelland M et al. Identification and Characterization of *Cronobacter* Iron Acquisition Systems. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(17):6035–6050. <https://doi.org/10.1128/AEM.01457-12>.
60. Parra-Flores J, Holý O, Riffó F, Lepuschitz S, Maury-Sintjago E, Rodríguez-Fernández A et al. Profiling the Virulence and Antibiotic Resistance Genes of *Cronobacter sakazakii* Strains Isolated From Powdered and Dairy Formulas by Whole-Genome Sequencing. *Front Microbiol*. 2021;12:694922. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.694922>.
61. Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol*. 2021;52(4):1701–1718. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00624-x>.
62. Phair K, Pereira SG, Kealey C, Fanning S, Brady DB. Insights into the mechanisms of *Cronobacter sakazakii* virulence. *Microb Pathog*. 2022;169:105643. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105643>.
63. Haston JC, Miko S, Cope JR, McKeel H, Walters C, Joseph LA et al. *Cronobacter sakazakii* Infections in Two Infants Linked to Powdered Infant Formula and Breast Pump Equipment – United States, 2021 and 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(9):223–226. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7209a2>.
64. Hu L. Prevalence of curli genes among *Cronobacter* species and their roles in biofilm formation and cell-cell aggregation. *Int J Food Microbiol*. 2018;265:65–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.10.031>.
65. Vega-Hernández R, Ochoa SA, Valle-Rios R, Jaimes-Ortega GA, Arellano-Galindo J, Aparicio-Ozores G et al. Flagella, Type I Fimbriae and Curli of Uropathogenic *Escherichia coli* Promote the Release of Proinflammatory Cytokines in a Coculture System. *Microorganisms*. 2021;9(11):2233. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112233>.
66. Olm MR, Bhattacharya N, Crits-Christoph A, Firek BA, Baker R, Song YS et al. Necrotizing enterocolitis is preceded by increased gut bacterial replication, *Klebsiella*, and fimbriae-encoding bacteria. *Sci Adv*. 2019;5(12):eaax5727. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax5727>.
67. Coleman S, Unterhauser K, Rezaul K, Ledala N, Lesmes S, Caimano MJ et al. High-resolution microbiome analysis reveals exclusionary *Klebsiella* species competition in preterm infants at risk for necrotizing enterocolitis. *Sci Rep*. 2023;13(1):7893. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34735-2>.
68. Rahal A, Andreo A, Le Gallou F, Bourigault C, Bouchand C, Ferriot C et al. Enterobacter cloacae complex outbreak in a neonatal intensive care unit: multifaceted investigations and preventive measures are needed. *J Hosp Infect*. 2021;116:87–90. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.07.012>.
69. Eichel V, Papan C, Boutin S, Pöschl J, Heeg K, Nurdjati D. Alteration of antibiotic regimen as an additional control measure in suspected multi-drug-resistant Enterobacter cloacae outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2020;104(2):144–149. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.09.007>.
70. Masi AC, Embleton ND, Lamb CA, Young G, Granger CL, Najera J et al. Human milk oligosaccharide DSLNT and gut microbiome in preterm infants predicts necrotizing enterocolitis. *Gut*. 2021;70(12):2273–2282. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322771>.
71. Ghasemian A, Mobarez AM, Peerayeh SN, Bezmin Abadi AT. The association of surface adhesin genes and the biofilm formation among *Klebsiella oxytoca* clinical isolates. *New Microbes New Infect*. 2018;27:36–39. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.07.001>.
72. Remya PA, Shanthi M, Sekar U. Characterisation of virulence genes associated with pathogenicity in *Klebsiella pneumoniae*. *Indian J Med Microbiol*. 2019;37(2):210–218. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_19_157.
73. Григорова ЕВ, Рычкова ЛВ, Иванова ЕИ, Немченко УМ, Савелькаева МВ. Детекция генетических детерминант патогенности у штаммов *Klebsiella* spp., выделенных из кишечного биотопа детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):60–65. <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.5.9>.
74. Grigorova EV, Rychkova LV, Ivanova EI, Nemchenko UM, Savelkaeva MV. Detection of genetic determinants of pathogenicity of strains of *Klebsiella* spp. isolated from the intestinal biotope of children with functional gastrointestinal disorders. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.5.9>.
75. Aziz SN, Al-Kadmy IMS, Rheima AM, Al-Sallami KJ, Abd Ellah NH, El-Saber Batiha G et al. Binary CuO/CuO nanoparticles inhibit biofilm formation and reduce the expression of papC and fimH genes in multidrug-resistant *Klebsiella oxytoca*. *Mol Biol Rep*. 2023;50(7):5969–5976. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08447-9>.
76. Kumar A, Yang T, Chakravorty S, Majumdar A, Nairn BL, Six DA et al. Fluorescent sensors of siderophores produced by bacterial pathogens. *J Biol Chem*. 2022;298(3):101651. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101651>.
77. Russo TA, Olson R, MacDonald U, Beanan J, Davidson BA. Aerobactin, but not yersiniabactin, salmochelin, or enterobactin, enables the growth/survival of hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* ex vivo and in vivo. *Infect Immun*. 2015;83(8):3325–3333. <https://doi.org/10.1128/IAI.00430-15>.
78. Kumar A, Chakravorty S, Yang T, Russo TA, Newton SM, Klebba PE. Siderophore-mediated iron acquisition by *Klebsiella pneumoniae*. *J Bacteriol*. 2024;206(5):e0002424. <https://doi.org/10.1128/jb.00024-24>.
79. Russo TA, Olson R, Macdonald U, Metzger D, Maltese LM, Drake EJ, Gulick AM. Aerobactin mediates virulence and accounts for increased siderophore production under iron-limiting conditions by hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Immun*. 2014;82(6):2356–2367. <https://doi.org/10.1128/IAI.01667-13>.
80. Palacios M, Broberg CA, Walker KA, Miller VL. A Serendipitous Mutation Reveals the Severe Virulence Defect of a *Klebsiella pneumoniae* *fepB* Mutant. *mSphere*. 2017;2(4):e00341-17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00341-17>.
81. Soujanya BR, Banashankari GS. Phenotypic Detection of Virulence Factors of Uropathogenic Enterobacteriaceae. *J Pure Appl Microbiol*. 2023;17(2):931–941. <https://doi.org/10.22207/JPAM.17.2.22>.
82. Ахтариева АА, Долгушин ИИ, Габидуллин ЗГ, Габидуллин ЮЗ, Камалова АА, Ахмадеев РМ. Влияние термолabileного энтеротоксина Enterobacter cloacae на иммунную систему мышей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009;86(6):98–104. Режим доступа: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13382>.
83. Akhtarieva AA, Dolgushin IZ, Gabdullin ZG, Gabdullin IZ, Kamalova AA, Akhmadeev RM. Effect of Enterobacter cloacae thermolabile enterotoxin on immune system of mice. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2009;86(6):98–104. (In Russ.) Available at: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13382>.

82. Yang J, Long H, Hu Y, Feng Y, McNally A, Zong Z. *Klebsiella oxytoca* Complex: Update on Taxonomy, Antimicrobial Resistance, and Virulence. *Clin Microbiol Rev.* 2022;35(1):e00006-21. <https://doi.org/10.1128/CMR.00006-21>.
83. Russo TA, Olson R, Fang CT, Stoesser N, Miller M, MacDonald U et al. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2018;56(9):e00776-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00776-18>.
84. Pandey R, Mishra SK, Shrestha A. Characterisation of ESKAPE Pathogens with Special Reference to Multidrug Resistance and Biofilm Production in a Nepalese Hospital. *Infect Drug Resist.* 2021;14:2201–2212. <https://doi.org/10.2147/IDR.S306688>.
85. Merhi G, Amayri S, Bitar I, Araj GF, Tokajian S. Whole Genome-Based Characterization of Multidrug Resistant Enterobacter and Klebsiella aerogenes Isolates from Lebanon. *Microbiol Spectr.* 2023;11(1):e0291722. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02917-22>.
86. Tang L, Wang H, Cao K, Li Y, Li T, Huang Y, Xu Y. Epidemiological Features and Impact of High Glucose Level on Virulence Gene Expression and Serum Resistance of *Klebsiella pneumoniae* Causing Liver Abscess in Diabetic Patients. *Infect Drug Resist.* 2023;16:1221–1230. <https://doi.org/10.2147/IDR.S391349>.
87. Soria-Bustos J, Ares MA, Gómez-Aladpa CA, González-Y-Merchand JA, Girón JA, De la Cruz MA. Two Type VI Secretion Systems of *Enterobacter cloacae* Are Required for Bacterial Competition, Cell Adherence, and Intestinal Colonization. *Front Microbiol.* 2020;11:560488. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.560488>.
88. Schroll C, Barken KB, Krogfelt KA, Struve C. Role of type 1 and type 3 fimbriae in *Klebsiella pneumoniae* biofilm formation. *BMC Microbiol.* 2010;10:179. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-179>.
89. Mavroidi A, Gartzonika K, Spanakis N, Froukale E, Kittas C, Vroni G, Tsakris A. Comprehensive Analysis of Virulence Determinants and Genomic Islands of bla_{NDM-1}-Producing *Enterobacter hormaechei* Clinical Isolates from Greece. *Antibiotics.* 2023;12(10):1549. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12101549>.
90. De Maayer P, Pillay T, Coutinho TA. Flagella by numbers: comparative genomic analysis of the supernumerary flagellar systems among the Enterobacterales. *BMC Genomics.* 2020;21(1):670. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-07085-w>.
91. Mishra M, Panda S, Barik S, Sarkar A, Singh DV, Mohapatra H. Antibiotic Resistance Profile, Outer Membrane Proteins, Virulence Factors and Genome Sequence Analysis Reveal Clinical Isolates of *Enterobacter* Are Potential Pathogens Compared to Environmental Isolates. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:54. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00054>.
92. Buffet A, Rocha EPC, Rendueles O. Nutrient conditions are primary drivers of bacterial capsule maintenance in *Klebsiella*. *Proc Biol Sci.* 2021;288(1946):20202876. <https://doi.org/10.1098/rspb.2020.2876>.
93. Regueiro V, Campos MA, Pons J, Albertí S, Bengoechea JA. The uptake of a *Klebsiella pneumoniae* capsule polysaccharide mutant triggers an inflammatory response by human airway epithelial cells. *Microbiology.* 2006;152(Pt 2):555–566. <https://doi.org/10.1099/mic.0.28285-0>.
94. Новикова ИЕ, Садеева ЗЗ, Алябьева НМ, Самойлова ЕА, Карасева ОВ, Янюшкина ОГ, Лазарева АВ. Антибиотикорезистентность и вирулентность карбапенем-устойчивых штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в реанимационных и хирургических отделениях. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2023;100(4):321–332. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-373>.
- Novikova IE, Sadeeva ZZ, Alyabieva NM, Samoylova EA, Karaseva OV, Yanyushkina OG, Lazareva AV. Antimicrobial resistance and virulence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from children in intensive care and surgical units. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 2023;100(4):321–332. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-373>.
95. Ghasemian A, Mohabati Mobarez A, Najari Peerayeh S, Talebi Bezhmin Abadi A, Khodaparast S, Mahmood SS. Expression of adhesin genes and biofilm formation among *Klebsiella oxytoca* clinical isolates from patients with antibiotic-associated haemorrhagic colitis. *J Med Microbiol.* 2019;68(7):978–985. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000965>.
96. Шипицына ИВ, Осипова ЕВ, Розова ЛВ. Адгезивная способность клинических штаммов *Enterobacter cloacae*, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом, и их чувствительность к антимикробным препаратам. *Новости хирургии.* 2017;25(3):273–278. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ynwvxh>. Shipitsyna IV, Osipova EV, Rozova LV. Adhesive potential of clinical strains of *Enterobacter cloacae* isolated from the wounds of patients with chronic osteomyelitis and their sensitivity to antimicrobial preparations. *Novosti Khirurgii.* 2017;25(3):273–278. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ynwvxh>.
97. Краева ЛА, Кунилова ЕС, Бургасова ОА, Хамдулаева ГН, Данилова ЕМ, Беспалова ГИ. Значение факторов патогенности некоторых видов стрептококков и клебсиелл при определении их этиологической роли в развитии воспалительных процессов респираторного тракта. *Инфекция и иммунитет.* 2020;10(1):121–128. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TIO-1339>. Kraeva LA, Kunilova ES, Burgasova OA, Hamdulaeva GN, Danilova EM, Bepalova GI. The importance of pathogenicity factors of some Streptococcus spp. and Klebsiella spp. in determining their etiological role in the inflammatory processes of the respiratory tract. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020;10(1):121–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TIO-1339>.
98. Holden VI, Breen P, Houle S, Dozois CM, Bachman MA. Klebsiella pneumoniae Siderophores Induce Inflammation, Bacterial Dissemination, and HIF-1 α Stabilization during Pneumonia. *mBio.* 2016;7(5):e01397-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.01397-16>.
99. Unterhauser K, Pörtl L, Schneditz G, Kienesberger S, Glabonjat RA, Kitsera M et al. *Klebsiella oxytoca* enterotoxins tilimycin and tilivalline have distinct host DNA-damaging and microtubule-stabilizing activities. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(9):3774–3783. <https://doi.org/10.1073/pnas.1819154116>.
100. Pavaglio S, Ledala N, Rezaul K, Lin Q, Zhou Y, Provatas AA et al. Cytotoxin-producing *Klebsiella oxytoca* in the preterm gut and its association with necrotizing enterocolitis. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1321–1329. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1773743>.
101. Ledala N, Malik M, Rezaul K, Pavaglio S, Provatas A, Kiel A et al. Bacterial Indole as a Multifunctional Regulator of *Klebsiella oxytoca* Complex Enterotoxigenicity. *mBio.* 2022;13(1):e0375221. <https://doi.org/10.1128/mbio.03752-21>.
102. Захарова ЮВ, Леванова ЛА, Иванов ВИ, Быков АС, Афанасьев СС, Афанасьев МС, Караулов АВ. Энтеробактерии в кишечном микробиоценозе ВИЧ-инфицированных детей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2019;96(5):40–46. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-5-40-46>. Zakharova YuV, Levanova LA, Ivanov VI, Bykov AC, Afanasiev SS, Afanasiev MS, Karaulov AV. Enterobacteria in the intestinal microbiocenosis of HIV-infected children. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 2019;96(5):40–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-5-40-46>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.А. Кокорев, А.В. Лямин

Написание текста – Д.А. Кокорев, Е.А. Стражина

Сбор и обработка материала – Д.А. Кокорев, Е.А. Стражина, Н.П. Кабанова, З.А. Янковая

Обзор литературы – Д.А. Кокорев, Е.А. Стражина, Н.П. Кабанова, Д.Ю. Константинов

Анализ материала – Д.А. Кокорев, Е.А. Стражина, Н.П. Кабанова, А.В. Лямин

Редактирование – Е.А. Стражина, З.А. Янковая

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.А. Кокорев, Д.Ю. Константинов, А.В. Лямин

Contribution of authors:

Concept of the article – Daniil A. Kokorev, Artem V. Lyamin

Text development – Daniil A. Kokorev, Ekaterina A. Strazhina

Collection and processing of material – Daniil A. Kokorev, Ekaterina A. Strazhina, Natalya P. Kabanova, Zoya A. Yankovaya

Literature review – Daniil A. Kokorev, Ekaterina A. Strazhina, Natalya P. Kabanova, Dmitrii Yu. Konstantinov

Material analysis – Daniil A. Kokorev, Ekaterina A. Strazhina, Natalya P. Kabanova, Artem V. Lyamin

Editing – Ekaterina A. Strazhina, Zoya A. Yankovaya

Approval of the final version of the article – Daniil A. Kokorev, Dmitrii Yu. Konstantinov, Artem V. Lyamin

Информация об авторах:

Кокорев Даниил Андреевич, младший научный сотрудник лаборатории генетических технологий в микробиологии Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, ассистент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-9991-6750>; d.a.kokorev@samsmu.ru

Стражина Екатерина Александровна, специалист лаборатории образовательных технологий в генетике, микробиологии и лабораторной диагностике Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0009-0000-1954-9245>; e.a.strazhina@samsmu.ru

Кабанова Наталья Павловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; заместитель главного врача по медицинской части, Самарская областная детская инфекционная больница; 443029, Россия, Самара, ул. Шверника, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9965-6568>; n.p.kabanova@samsmu.ru

Янковая Зоя Александровна, студент Института педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0009-0009-3678-9465>; yurinovaz@bk.ru

Константинов Дмитрий Юрьевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, директор Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-6177-8487>; d.u.konstantinov@samsmu.ru

Лямин Артем Викторович, д.м.н., доцент, директор Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, профессор кафедры медицинской микробиологии и иммунологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>; a.v.lyamin@samsmu.ru

Information about the authors:

Daniil A. Kokorev, Junior Researcher of the Laboratory of Genetic Technologies in Microbiology, Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Assistant Professor of the Department of Medical Microbiology and Immunology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9991-6750>; d.a.kokorev@samsmu.ru

Ekaterina A. Strazhina, Specialist of the Laboratory of Educational Technologies in Genetics, Microbiology and Laboratory Diagnostics, Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-1954-9245>; e.a.strazhina@samsmu.ru

Natalya P. Kabanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Deputy Chief Medical Officer, Samara Regional Children's Infectious Hospital; 1, Shvernika St., Samara, 443029, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9965-6568>; n.p.kabanova@samsmu.ru

Zoya A. Yankovaya, Student of the Institute of Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-3678-9465>; yurinovaz@bk.ru

Dmitrii Yu. Konstantinov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Director of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6177-8487>; d.u.konstantinov@samsmu.ru

Artem V. Lyamin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Professor of the Department of Medical Microbiology and Immunology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>; a.v.lyamin@samsmu.ru