

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.4.029>



Старовойтова А.С.<sup>1,2</sup> ✉, Стома И.О.<sup>2</sup>, Улезко Е.А.<sup>1</sup>, Ковалев А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

# Микробиом-ассоциированное прогнозирование врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Старовойтова А.С. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи или ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания; Стома И.О. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Улезко Е.А. – критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания; Ковалев А.А. – анализ и интерпретация данных.

**Благодарности.** Представленные в статье данные получены в рамках выполнения задания «Разработать и внедрить метод определения вероятности развития пневмонии у недоношенных новорожденных» подпрограммы «Здоровье матери и ребенка» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг».

Авторы выражают благодарность коллективу научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» в лице Осипкиной О.В., Зяцькову А.А., Шафоросту А.А.; проректору по научной работе Воробаеву Е.В. за содействие в проведении исследования.

Подана: 26.11.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: truhananastas@yandex.by

## Резюме

**Цель.** Изучение состава микробиома и отбор целевых таксонов биоматериала верхних дыхательных путей с целью применения результатов в микробиом-ассоциированном прогнозировании врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей.

**Материалы и методы.** В группу исследования включены 96 недоношенных новорожденных детей. Состав микробиоты верхних дыхательных путей получен путем биоинформатического анализа данных высокопроизводительного секвенирования ампликонов гипервариабельных регионов V3/V4 гена 16s рНК.

**Результаты.** В результате секвенирования биоматериала с поверхности верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных детей на уровне род выделены доминирующие таксоны. Для отбора целевых таксонов на уровне род сопоставлены результаты нескольких подходов к оценке дифференциальной численности в группах пациентов. Для каждого отдельно выбранного таксона проведен ROC-анализ. Представлен график сходства таксономического состава (бета-разнообразия) на основании метода PCoA (метрика различия: метрика Брея – Кертиса). На основании проведенного теста Permutational Multivariate Analysis of Variance Using Distance Matrices делается вывод о наличии тенденции к различию таксономического состава между группами недоношенных новорожденных. Приводятся результаты метода «Дерево принятия решений», который позволяет разделить большой объем входных данных на относительно небольшие группы и выделить наиболее значимые признаки, связанные с реализацией врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных

детей. Тезисно описывается принцип методики микробиом-ассоциированного прогнозирования врожденной пневмонии у недоношенных младенцев.

**Заключение.** Применение микробиом-ассоциированного подхода при оказании медицинской помощи недоношенным новорожденным детям с врожденной пневмонией ляжет в основу нового направления в области инфекционных болезней неонатального периода, что в свою очередь позволит повысить качество оказываемой медицинской помощи.

**Ключевые слова:** микробиом верхних дыхательных путей, микробиота недоношенных новорожденных детей, недоношенные младенцы, врожденная пневмония, прогнозирование врожденной пневмонии, искусственный интеллект

---

Anastasia S. Starovoitova<sup>1,2</sup>✉, Igor O. Stoma<sup>2</sup>, Alena A. Ulezko<sup>1</sup>, Alexey A. Kovalev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

## Microbiome-Associated Prognosis of Congenital Pneumonia in Premature Infants

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Starovoitova A. – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, preparation of the article or its critical revision for significant intellectual content; Stoma I. – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, preparation of the article, its critical revision for significant intellectual content, final approval of the article for publication; Ulezko E. – critical revision for significant intellectual content; Kovalev A. – data analysis and interpretation.

**Thanks.** The data presented in the article were obtained as part of the task "To develop and implement a method for determining the likelihood of developing pneumonia in premature newborns" of the subprogram "Maternal and Child Health" of the State Scientific and Technical University "Scientific and Technical quality assurance and accessibility of medical services".

The authors express their gratitude to the staff of the scientific research laboratory of the Gomel State Medical University Educational Institution in the person of Olga V. Osipkina, Alexey A. Ziatskov, Alexey A. Shaforost A.; Evgeniy V. Voropaev, Vice-Rector for Scientific Work, for assistance in conducting the study.

Submitted: 26.11.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: truhananastas@yandex.by

### Abstract

---

**Purpose.** The purpose of the study is to study the composition of the microbiome and select target taxa of upper respiratory tract biomaterial in order to apply the results in microbiome-associated prediction of congenital pneumonia in premature newborns.

**Materials and methods.** 96 premature newborns were included in the study group. The composition of the upper respiratory tract microbiota was obtained by bioinformatic analysis of data from high-performance sequencing of amplicons of hypervariable V3/V4 regions of the 16s rRNA gene.

**Results.** As a result of sequencing biomaterial from the surface of the upper respiratory tract of premature newborns, dominant taxa were identified at the parent level. To select target taxa at the genus level, the results of several approaches to estimating the differential abundance in patient groups were compared. A ROC analysis was performed for each separately selected taxon. A graph of similarity of taxonomic composition (beta diversity) based on the RCoA method (difference metric: Bray-Curtis metric) is presented.

Based on the Permutational Multivariate Analysis of Variation Using Distance Matrices test, it is concluded that there is a tendency to differ in taxonomic composition between groups of premature newborns. The results of the "Decision Tree" method are presented, which made it possible to divide a large amount of input data into relatively small groups and identify the most significant signs associated with the realization of congenital pneumonia in premature newborns. The principle of the microbiome-associated prediction of congenital pneumonia in premature infants is described in the thesis.

**Conclusion.** The use of a microbiome-associated approach to medical care in the management of premature newborns with congenital pneumonia will form the basis of a new direction in the field of infectious diseases of the neonatal period, which in turn will improve the quality of medical care.

**Keywords:** microbiome of the upper respiratory tract, microbiota of premature newborns, premature infants, congenital pneumonia, prediction of congenital pneumonia, artificial intelligence

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Отсутствие специфических маркеров (предикторов) врожденной пневмонии, связи данных рентгенографии органов грудной полости в первые сутки жизни с выставленным клиническим диагнозом, сложность выделения возбудителя из биоматериала классическим бактериологическим методом исследования, взятого у недоношенного младенца при рождении, количество ложноположительных клинических диагнозов обуславливают потребность разработки и практического применения новых микробиом-ассоциированных подходов оказания медицинской помощи недоношенным новорожденным детям [14–17].

Использование микробиом-ассоциированного прогнозирования врожденной пневмонии у недоношенных младенцев в клинической практике позволит на ранних этапах (с первых 5–15 минут жизни до 72 часов жизни недоношенных новорожденных детей) оценить наличие врожденной пневмонии, что значительно сократит временные затраты на постановку диагноза и позволит в кратчайшие сроки начать проведение терапии, отвечающей принципам персонализированной медицины [1–6].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение состава микробиома и отбор целевых таксонов биоматериала верхних дыхательных путей с целью применения результатов в микробиом-ассоциированном прогнозировании врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу исследования включены 96 недоношенных новорожденных детей, из них 64 – с верифицированным диагнозом «врожденная пневмония» (основная группа), 32 – с генерализованным инфекционным процессом без повреждения легочной ткани (группа сравнения). Состав микробиоты верхних дыхательных путей получен путем биоинформатического анализа данных высокопроизводительного секвенирования ампликонов гипервариабельных регионов V3/V4 гена 16s рРНК. Алгоритм

анализа данных включал проверку качества прочтений (FastQC [7]), удаление последовательностей праймеров (Preprocess 16S), удаление низкокачественных фрагментов прочтений (Trimmomatic [8]), назначение таксономических уровней и количественную оценку состава микробиома (Kraken2 [9,10] (база Kraken Standart)). Статистическую обработку данных проводили в среде программирования R 4.3.1 [11], программа RStudio 2023.09.1+494 [12] с применением библиотеки tidyverse 2.0.0 [13].

Для отбора целевых таксонов на уровне род сопоставлены результаты нескольких подходов к оценке дифференциальной численности в группах пациентов. Ориентация на результат в порядке значимости: ANCOM-BC ( $p_{adj} < 0,1$ ), DESeq2 ( $p_{adj} < 0,1$ ), тест Манна – Уитни ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем отобраны совпадающие результаты, в случае несовпадения – выбор таксона с наименьшим уровнем значимости и наибольшим размером эффекта.

Анализ значимости различия таксономического состава между группами на основе матрицы расстояний выполнялся с помощью многомерного перестановочного дисперсионного анализа (PERMANOVA). Уровень значимости принят равным 0,05.

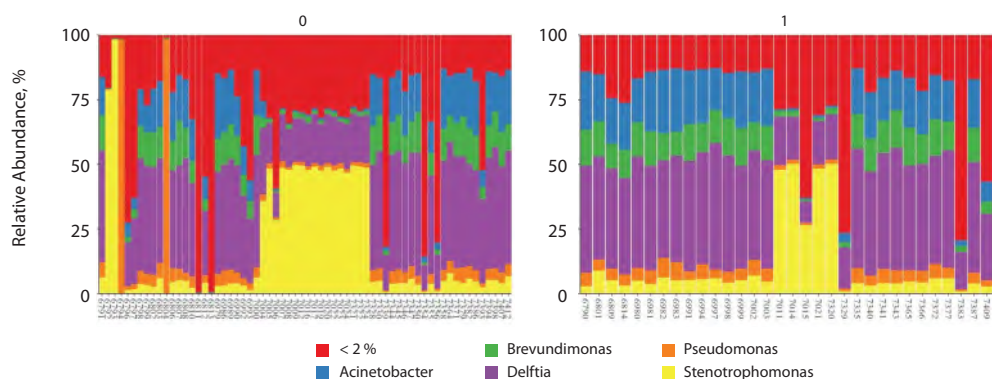
## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### **Особенности состава микробиоты верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных детей**

В группе недоношенных новорожденных с верифицированным диагнозом «врожденная пневмония» (основная группа, 64 ребенка) срок гестации (Median (Mode) [Q1; Q3] [min; max]) составил 28,00 (26,00) [26,00; 30,00] [23,00; 36,00] по сравнению с группой недоношенных новорожденных с генерализованным инфекционным процессом без повреждения легочной ткани (группа сравнения, 32 новорожденных) – 31,00 (31,00) [28,75; 32,25] [24,00; 36,00] при  $p$ -value  $< 0,001$ . Масса тела у новорожденных основной группы – 980,00 (890,00) [837,50; 1400,00] [500,00; 2700,00] по сравнению с новорожденными группы сравнения – 1400,00 (850,00) [1100,00; 1932,50] [510,00; 2640,00] при  $p$ -value 0,001 [5, 6].

У недоношенных младенцев обеих групп выявлены неспецифические клинические признаки инфекционного процесса в первые часы/сутки жизни (эпизоды апноэ, тахипноэ, нарастание потребности в кислороде, потребность в респираторной терапии, проявления сердечно-сосудистой недостаточности, склерема / сероватый оттенок кожных покровов, проявление геморрагического синдрома, легочное кровотечение, макрогематурия, кровоточивость из мест инъекции), а также неспецифические лабораторные признаки инфекции (лейкопения менее  $5 \times 10^9$ /л или лейкоцитоз в 1–2-е сутки жизни более  $30 \times 10^9$ /л, на 3–7-е сутки жизни более  $20 \times 10^9$ /л; нейтрофилез более  $20 \times 10^9$ /л в 1–2-е сутки жизни, более  $7 \times 10^9$ /л после 3-х суток жизни или нейтропения; нейтрофильный индекс 0,2 и более; тромбоцитопения; повышенный уровень СРБ в крови и лактатаemia) [14–17].

Результаты секвенирования биоматериала с поверхности верхних дыхательных путей недоношенных новорожденных детей на уровне род свидетельствуют о доминировании Delftia (семейство Comamonadaceae, порядок Burkholderiales, класс Betaproteobacteria, медианная представленность 34,58%; 41,09%). Помимо этого, к наиболее представленным родам относят Acinetobacter (семейство Moraxellaceae, порядок Pseudomonadales, класс Gammaproteobacteria, 10,74%; 17,83%), Brevundimonas (семейство Caulobacteraceae, порядок Caulobacterales, класс Alphaproteobacteria,



**Рис. 1. График относительной представленности микробиологического состава на уровне род в биоматериале верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных детей**  
**Fig. 1. Graph of relative representation of microbiological composition at the genus level in upper respiratory tract biomaterial from preterm infants**

8,09%; 11,75%), *Stenotrophomonas* (семейство Xanthomonadaceae, порядок Xanthomonadales, класс Gammaproteobacteria, 4,88%; 4,92%), *Pseudomonas* (семейство Pseudomonadaceae, порядок Xanthomonadales, класс Gammaproteobacteria, 3,45%; 4,28%) и *Achromobacter* (семейство Alcaligenaceae, порядок Burkholderiales, класс Betaproteobacteria, 1,28%; 1,28%) [5]. На рис. 1 изображены таксоны, для которых медиана относительной представленности в сравниваемых группах (на данном таксономическом уровне) превышает значение, указанное в подписи внизу графика.

Для оценки различий между основной и группой сравнения выполнен одномерный анализ (тест Манна – Уитни). Достоверные различия отмечались по следующим показателям на уровне рода: *Acinetobacter* (семейство Moraxellaceae, порядок Pseudomonadales, класс Gammaproteobacteria,  $p < 0,0041$ ), *Brevundimonas* (семейство Caulobacteraceae, порядок Caulobacterales, класс Alphaproteobacteria,  $p < 0,0255$ ).

Графики сравнения относительной представленности наиболее многочисленных таксонов в группах и результаты теста представлены на рис. 2.

Для отбора целевых таксонов на уровне род сопоставлены результаты нескольких подходов к оценке дифференциальной численности в группах пациентов. Ориентация на результат в порядке значимости: ANCOM-BC ( $p_{adj} < 0,1$ ), DESeq2 ( $p_{adj} < 0,1$ ), тест Манна – Уитни ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем отобраны совпадающие результаты, в случае несовпадения – выбор таксона с наименьшим уровнем значимости и наибольшим размером эффекта. Часть выявленных таксонов, демонстрирующих дифференциальную представленность в группах [6]:

- *Legionella* (тест Манна – Уитни  $p = 0,0213$ ; модель ALDEx2 – таксон отсутствует; модель MaAsLin2 coef 0,0016, pval 0,0160, qval 0,7882; модель LinDA log2FoldChange 0,4884, pvalue 0,0342, padj 0,4447; модель ANCOMBS Beta\_LFC 0,5900, p\_val 0,0024, p\_adj 0,0497);
- *Ralstonia* (тест Манна – Уитни  $p = 0,0381$ ; модель ALDEx2 – effect 0,3218, overlap 0,3201, wi ep 0,0124, wi eBH 0,7475; модель MaAsLin2 – таксон отсутствует; модель LinDA log2FoldChange 0,6964, pvalue 0,0126, padj 0,4447; модель ANCOMBS Beta\_LFC 0,7278, p\_val 0,0011, p\_adj 0,0323);

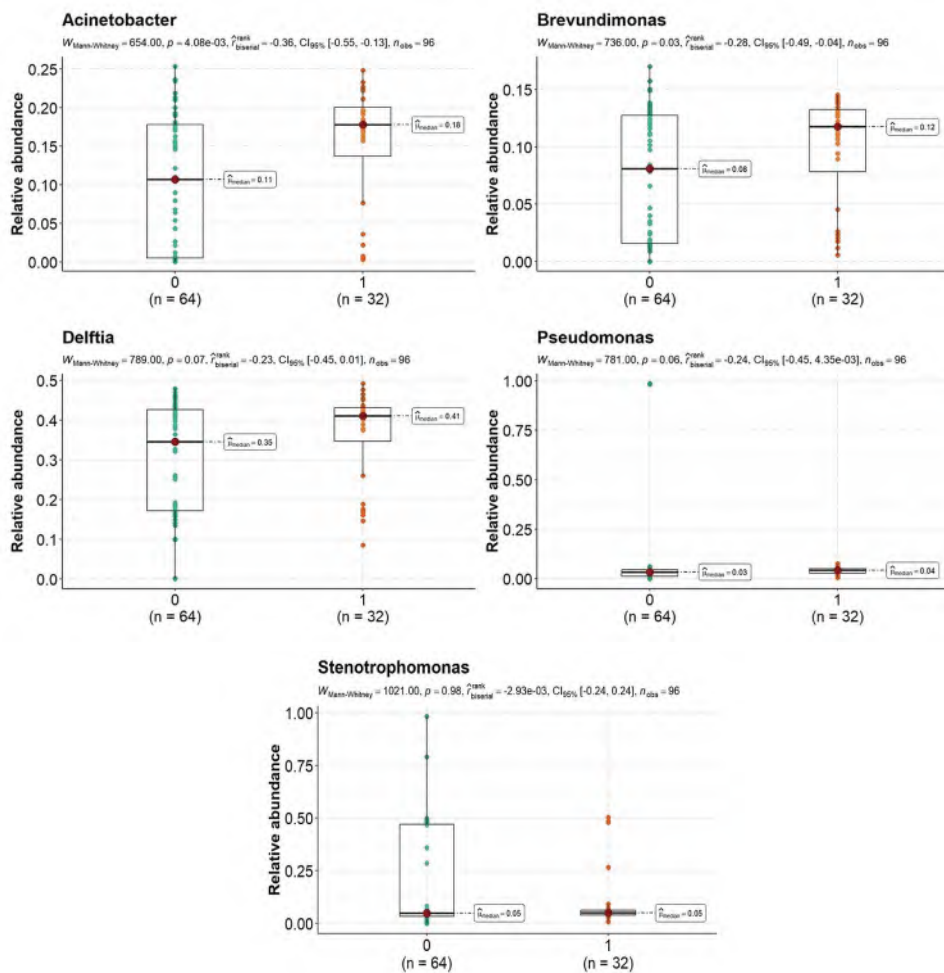


Рис. 2. Относительная представленность наиболее многочисленных таксонов в группах и результаты теста

Fig. 2. Relative representation of the most abundant taxa in groups and test results

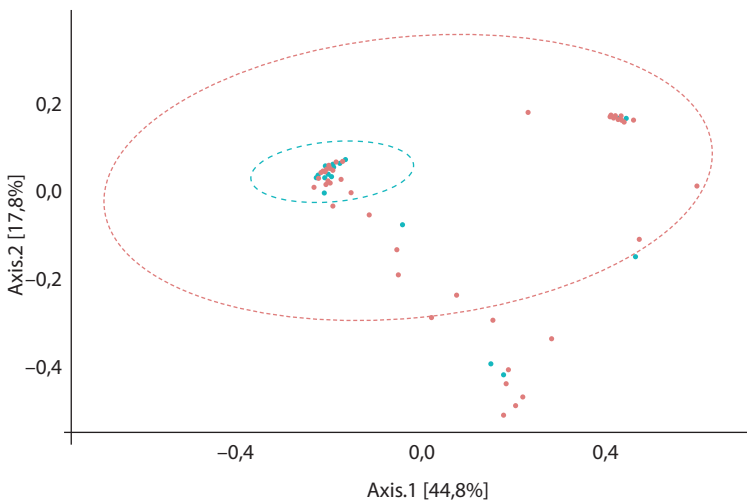
- Candidatus Nanosynbacter (тест Манна – Уитни  $p=0,0015$ ; модель ALDEx2 – effect 0,4843, overlap 0,2856, wi ep 0,0038, wi eBH 0,5644; модель ZicoSeq – R2 0,0156, p raw 0,013, p adj fdr 0,8001; модель MaAsLin2 – coef 0,0056, pval 0,0045, qval 0,7349; модель LinDA log2FoldChange 1,2578, pvalue 0,0006, padj 0,3630; модель ANCOMBS Beta\_LFC 1,0833, p\_val 0,0001, p\_adj 0,0081).

В ходе альтернативного подхода, основанного только на результатах теста Манна – Уитни, к целевым таксонам добавлены роды *Acinetobacter* ( $p=0,0313$ ), *Mycoplasmopsis* ( $p=0,0201$ ), *Luteimonas* ( $p=0,0046$ ).

Для каждого отдельно выбранного таксона проведен ROC-анализ: *Legionella* (AUC 0,6607, optimal\_cutpoint 0,0047, sensitivity 0,5357, specificity 0,7826), *Ralstonia* субдоминанта (AUC 0,6444, optimal\_cutpoint 0,1713, sensitivity 0,6429, specificity 0,6087), *Candidatus Nanosynbacter* (AUC 0,7220, optimal\_cutpoint 0,0057, sensitivity 0,9643, specificity 0,4348), *Acinetobacter* доминанта (AUC 0,6498, optimal\_cutpoint 15,5777, sensitivity 0,8571, specificity 0,4783), *Mycoplasma* (AUC 0,6595, optimal\_cutpoint 0,0018, sensitivity 0,5652, specificity 0,7143), *Luteimonas* (AUC 0,6976, optimal\_cutpoint 0,0091, sensitivity 0,5714, specificity 0,7609).

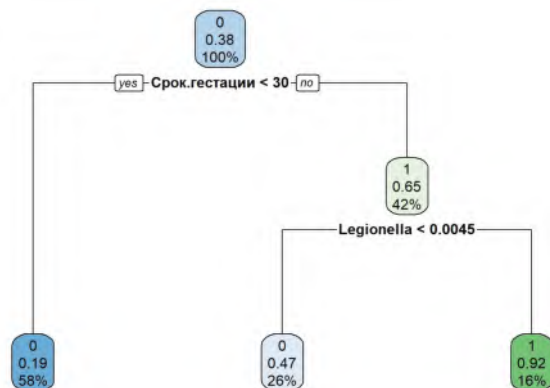
Ниже отображены показатели бета-разнообразия, которые оценивают несходство между экосистемами, сообщая, в какой степени одно сообщество отличается от другого. Каждая точка представляет собой образец: образцы, расположенные ближе друг к другу, обычно более похожи между собой, чем образцы, находящиеся поодаль друг от друга. На рис. 3 представлен график сходства таксономического состава (бета-разнообразие) на основании метода PCoA (метрика различия: метрика Брея – Кертиса). На основании проведенного теста Permutational Multivariate Analysis of Variance Using Distance Matrices ( $Pr(>F) = 0,052$ ) можно говорить о наличии тенденции к различию таксономического состава между группами.

Метод «Дерево принятия решений» позволил разделить большой объем входных данных на относительно небольшие группы и выделить наиболее значимые признаки, связанные с реализацией врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей. В ходе выполнения метода получены данные: сочетание в биоматериале верхних дыхательных путей *Legionella* со сроком гестации младенцев более 30 недель (рис. 4), а также наличие родов *Candidatus Nanosynbacter*, *Luteimonas* независимо от срока гестации может являться специфическим маркером развития врожденной пневмонии у недоношенных младенцев (из списка исключен род *Pusillimonas*

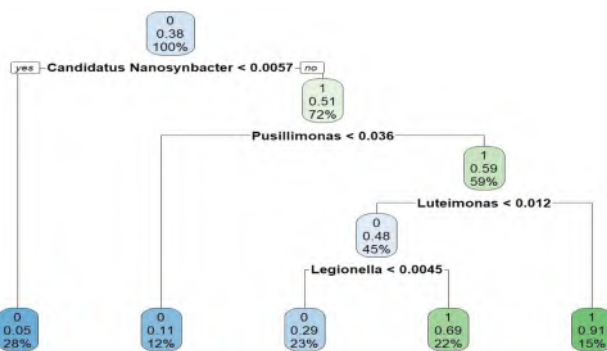


**Рис. 3. График сходства таксономического состава (бета-разнообразие) на основании метода PCoA (метрика различия: метрика Брея – Кертиса)**

**Fig. 3. Graph of similarity of taxonomic composition (beta diversity) based on the PCoA method (metric of difference: Bray – Curtis metric)**



**Рис. 4. Дерево принятия решения «Сочетание срок гестации / состав микробиома верхних дыхательных путей при развитии врожденной пневмонии»**  
**Fig. 4. Decision tree "Combination of gestational age/composition of upper respiratory tract microbiome in the development of congenital pneumonia"**



**Рис. 5. Дерево принятия решения «Моновливание состава микробиома верхних дыхательных путей на развитие врожденной пневмонии»**  
**Fig. 5. Decision tree "Mono-influence of upper respiratory tract microbiome composition on the development of congenital pneumonia"**

ввиду способности к разложению салицилатов и отсутствию данных о способности данных микроорганизмов вызывать врожденную пневмонию) (рис. 5).

Выделены наиболее значимые комбинации (всего 26 000 комбинаций) микробиома верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией: Lautropia + Sideroxydans/Bifidobacterium (AUC 0,7679, optimal\_cutpoint 2,2083, sensitivity 0,8571, specificity 0,6304); Lautropia + Spongiibacter/Bifidobacterium (AUC 0,7764, optimal\_cutpoint 2,2679, sensitivity 0,8571, specificity 0,6304); Hylemonella + Sideroxydans + Spongiibacter/Bifidobacterium (AUC 0,7624, optimal\_cutpoint 5,4167, sensitivity 0,7500, specificity 0,7391); Lautropia + Sideroxydans + Gryllotalpicola/Bifidobacterium (AUC 0,7601, optimal\_cutpoint 2,2083, sensitivity 0,8929, specificity 0,5870); Lautropia + Sideroxydans + Spongiibacter/Bifidobacterium (AUC 0,7826, optimal\_cutpoint 2,3393, sensitivity 0,8929, specificity 0,6304); Lautropia + Gryllotalpicola +



Spongiibacter/Bifidobacterium (AUC 0,7663, optimal\_cutpoint 2,2083, sensitivity 0,8929, specificity 0,5870); Hylemonella + Legionella + Sideroxydans + Spongiibacter/Bifidobacterium (AUC 0,7632, optimal\_cutpoint 6,4167, sensitivity 0,7500, specificity 0,7174); Lautropia + Sideroxydans + Gryllotalpica + Spongiibacter/Bifidobacterium (AUC 0,7760, optimal\_cutpoint 3,2500, sensitivity 0,7500, specificity 0,7391).

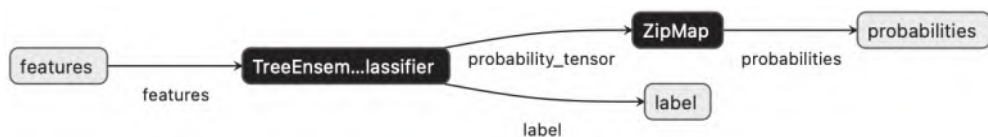
### **Микробиом-ассоциированное прогнозирование врожденной пневмонии у недоношенных младенцев, основанное на работе технологии искусственного интеллекта**

Изучение особенностей микробиома верхних дыхательных путей у недоношенных младенцев позволяет определить нормативный микробиологический спектр у новорожденных детей, показатели патологического микробиологического спектра у недоношенных новорожденных детей с врожденной пневмонией. Интеграция полученных данных в клиническую практику возможна при выполнении методики, основанной на работе программы искусственного интеллекта, что позволит повысить точность, упростит и сократит время оценки в верификации диагноза с последующим повышением качества оказываемой медицинской помощи. Произведена добровольная регистрация и депонирование объекта авторского права № 1745-КП от 11.06.2024 года на территории Республики Беларусь «Программа ранней диагностики врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей на платформах систем машинного обучения и компьютерного зрения», авторы Старовойтова А.С., Стома И.О., Улезко Е.А.

Программа искусственного интеллекта создана на языке программирования Python. Оптимизация запуска нейронных сетей выполнена с помощью ONNX Runtime, что ускоряет обработку данных и повышает производительность системы. Установщики собраны при помощи PyInstaller, что позволяет легко разворачивать и использовать продукт на различных системах. Веб-интерфейс разработан с использованием Streamlit, что обеспечивает удобное и интуитивно понятное взаимодействие с пользователем.

Программа основана на сочетании работы 2 нейронных сетей: алгоритма Categorical Boosting (CatBoost) – градиентный бустинг, который создает множество простых моделей (решающих деревьев), каждая из которых обучается на ошибках предыдущих моделей – прогнозирование врожденной пневмонии по данным микробиома поверхности верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных детей (рис. 6), и алгоритма Residual Network (ResNet18) (компьютерное зрение) – чтение снимков ультразвукового исследования легочной ткани у недоношенных новорожденных. Система стартово обучена на первичном массиве данных (государственная регистрация информационного ресурса «База данных исследования микробиома поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки у недоношенных новорожденных детей с определяемым положительным индуцируемым фактором гипоксии (HIF)» от 19 апреля 2024 г., регистрационный номер 5762438161, авторы Стома И.О., Старовойтова А.С., Улезко Е.А.) и продолжает обучаться при каждом последующем добавлении данных исследования микробиома верхних дыхательных путей у недоношенных младенцев.

Каждая из нейронных сетей (согласно своему алгоритму) осуществляет прогноз относительно врожденной пневмонии, затем обобщает данные и выдает единый



**Рис. 6. Обобщенная схема работы алгоритма Categorical Boosting (CatBoost) при прогнозировании врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей**

**Fig. 6. Generalised scheme of the Categorical Boosting (CatBoost) algorithm in predicting congenital pneumonia in premature newborns**

конечный результат. Комбинированное прогнозирование объединяет силу двух моделей, тем самым улучшая точность финального прогноза и делая его более надежным. Программа также имеет функцию одномоментного определения врожденной пневмонии либо по данным микробиома дыхательных путей у недоношенных новорожденных детей, либо только по данным ультразвукового исследования легких.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ввиду того, что вышеперечисленные роды относятся к минорной части микробиоты верхних дыхательных путей, дальнейшие исследования по изучению микробиома недоношенных младенцев с врожденной пневмонией продолжатся с целью использования данных элементов в модели постановки диагноза «Врожденная пневмония» (МКБ-10 P23).

Применение микробиом-ассоциированного подхода оказания медицинской помощи при ведении недоношенных новорожденных детей с врожденной пневмонией ляжет в основу нового направления в области инфекционных болезней неонатального периода, что в свою очередь позволит своевременно и достоверно верифицировать диагноз, уменьшит число ложноположительных клинических диагнозов, сократит расходы на оказываемые медицинские услуги за счет сокращения нерациональных и неэффективных рутинных диагностических манипуляций и впоследствии позволит повысить качество оказываемой медицинской помощи.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stoma I.O. *Microbiome of the respiratory tract. Educational and methodical manual*. GEOTAR-Media, 2023; 104 p. (in Russ.)
2. Stoma I.O. *Microbiome in medicine: a guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media, 2020; 320 p. (in Russ.)
3. Starovoitova A.S., Ulezko A.A., Stoma I.O. Microbiome of the upper respiratory tract in newborns – integration into clinical practice. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2022;10(3):379–386.
4. Starovoitova A.S., Ulezko A.A., Stoma I.O. et al. The relevance of studying the microbiome of the upper respiratory tract in the development of congenital pneumonia in premature newborns. *Medical news*. 2024;8:26–29.
5. Starovoitova A.S., Ulezko E.A., Stoma I.O. et al. Microbiome-associated approach to the diagnosis of congenital pneumonia in premature newborns: features of the composition of the upper respiratory tract microbiota and the level of hypoxia – induced factor (hif-1-alpha). *Medical news*. 2024;11 (in print)
6. Starovoitova A., Ulezko A., Stoma I. et al. Microbiome-associated prognosis of congenital pneumonia in premature infants: ai as a way of integration into clinical practice. *Azərbaycan Pediatriya Jurnalı*. 2024 (in print)
7. Andrews S. (2010). FastQC: A Quality Control Tool for High Throughput Sequence Data [Online]. Available online at: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
8. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014 Aug 1;30(15):2114–20.
9. Wood D.E., Lu J., Langmead B. Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biol*. 2019;20:257. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1891-0>

10. Wood D.E., Salzberg S.L. Kraken: ultrafast metagenomic sequence classification using exact alignments. *Genome Biol.* 2014;15:R46. Available at: <https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-3-r46>
11. RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA. Available at: <http://www.rstudio.com/>
12. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.R-project.org/>
13. Wickham et al. Welcome to the tidyverse. *Journal of Open Source Software.* 2019;4(43):1686. Available at: <https://doi.org/10.21105/joss.01686>
14. Zubkov V.V., Baibarina E.N., Ryumina I.I. Diagnostic significance of signs of pneumonia in newborns. *Obstetrics and Gynecology.* 2012;7:68–73.
15. Ivanov D.O., Shabalov N.P., Shabalova N.N. et al. *Leukocyte indices of cellular reactivity as an indicator of the presence of hypo- and hyperergic variants of neonatal sepsis.* The server's Medical Library MedLinks.ru Section: Pediatrics and Neonatology.
16. Antonov A.A., Baibarina E.N., Balashova E.N. et al. Congenital pneumonia (clinical recommendations) Ministry of Health of the Russian Federation. *Neonatology: news, opinions, training.* 2017;4:133–148.
17. Zubkov V.V., Ryumina I.I. *Congenital and perinatal infections. Obstetrics. National.* M.: GEOTAR-Media, 2015; 59.