

Особенности состава микробиоты толстой кишки у детей первого года жизни с функциональными гастроинтестинальными расстройствами*

Григорова Е.В., Рычкова Л.В., Шолохов Л.Ф., Белькова Н.Л., Немченко У.М.,
Кунгурцева Е.А., Воропаева Н.М., Савелькаева М.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Григорова Екатерина Владимировна, e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru

Резюме

Обоснование. Развитие функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) у детей, особенно первого года жизни, является ключевым фактором при формировании изменённой микробиоты толстой кишки и её становлении в старшем возрасте. В статье представлена как клиническая (развёрнутый анамнез, симптоматика ФГИР), так и бактериологическая (качественный и количественный состав) характеристика микробиоты толстой кишки у детей первого года жизни.

Цель работы: определить особенности микробиоты толстой кишки у детей первого года жизни с ФГИР.
Материалы и методы. Объектами исследования являлись дети первого года жизни ($n = 28$) с установленным врачом-гастроэнтерологом диагнозом ФГИР. Материал был распределён на две группы сравнения в зависимости от возраста обследуемых: в первую группу входили копропробы детей в возрасте от рождения до 6 месяцев ($n = 17$), во вторую – от 6 до 12 месяцев ($n = 11$). Бактериологическое исследование количественного и качественного состава содержимого толстой кишки проводили стандартными методами.
Результаты. По данным анамнеза установлено, что колики и метеоризм являлись ключевыми симптомами ФГИР ($p < 0,05$). Полученные результаты показывают, что формирование ФГИР у детей от рождения до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев могут быть ассоциированы с изменённой микробиотой толстой кишки. Отмечено как снижение количественных показателей индигенной микробиоты: бифидобактерий, КП НФС и *Enterococcus spp.*, так и увеличение степени обсеменённости *Klebsiella spp.*, *S. aureus*, *Clostridium spp.*
Заключение. Показано, что определяющим фактором в снижении риска развития ФГИР у детей первого года жизни является высокая концентрация и разнообразие индигенной микробиоты.

Ключевые слова: микробиота толстой кишки, дети первого года жизни, функциональные гастроинтестинальные расстройства

Для цитирования: Григорова Е.В., Рычкова Л.В., Шолохов Л.Ф., Белькова Н.Л., Немченко У.М., Кунгурцева Е.А., Воропаева Н.М., Савелькаева М.В. Особенности состава микробиоты толстой кишки у детей первого года жизни с функциональными гастроинтестинальными расстройствами. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 106-112. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.12.

Features of the Composition of the Colon Microbiota in Children of the First Year of Life with Functional Gastrointestinal Disorders

Grigorova E.V., Rychkova L.V., Sholokhov L.F., Belkova N.L., Nemchenko U.M., Kungurtseva E.A.,
Voropaeva N.M., Savelkaeva M.V.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryaseva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Ekaterina V. Grigorova, e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru

Abstract

Background. The development of functional gastrointestinal disorders (FGID) in children, especially in the first year of life, is a key factor in the formation of an altered colon microbiota and its formation in older age. The article presents both clinical-detailed anamnesis, symptoms of FGID, and bacteriological characteristics – qualitative and quantitative composition of the colon microbiota in children of the first year of life.

Aim: to determine the features of the colon microbiota in children of the first year of life with FGID.

Materials and methods. The objects of the study were children of the first year of life ($n = 28$) with a diagnosis of FGID established by a gastroenterologist. The material was divided into two comparison groups, depending on the age of the subjects: the first group included stool sample cultures of children aged from birth to 6 months ($n = 17$), the second – from 6 to 12 months ($n = 11$). The bacteriological study of the quantitative and qualitative composition of the contents of the colon was performed using standard methods.

Results. According to the anamnesis, colic and flatulence were the key symptoms of FGID ($p < 0.05$). The results show that the formation of FGID in children from birth to 6 months and from 6 to 12 months may be associated with altered colon microbiota. There was a decrease in the quantitative indicators of the indigenous microbiota: bifidobacteria, *E. coli* with normal sensitivity and *Enterococcus spp.*, and an increase in the degree of contamination of *Klebsiella spp.*, *S. aureus*, *Clostridium spp.*

Conclusion. It is shown that the determining factor in reducing the risk of developing FGID in children of the first year of life is a high concentration and diversity of indigenous microbiota.

Key words: colon microbiota, children of the first year of life, functional gastrointestinal disorders

For citation: Grigorova E.V., Rychkova L.V., Sholokhov L.F., Belkova N.L., Nemchenko U.M., Kungurtseva E.A., Voropaeva N.M., Savelkaeva M.V. Features of the Composition of the Colon Microbiota in Children of the First Year of Life with Functional Gastrointestinal Disorders. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 106-112. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.12.

* Статья опубликована по материалам доклада на IV Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 16 октября 2020 года).

Формирование ФГИР представляет одну из актуальных и широко распространённых проблем у детей, особенно раннего детского возраста [1, 2]. По последним данным исследователей всего мира установлено, что при функциональных расстройствах могут изменяться не только моторная функция, переваривание и всасывание питательных веществ [3], но и состав микробиоты толстой кишки [4], а также активность иммунной системы [5–7].

Известно, что кишечная микробиота претерпевает множественные изменения при увеличении возраста ребёнка [8–10]. Исследователи отмечают, что в период до 6 месяцев при снижении представителей индигенной микробиоты доминируют кишечные палочки с атипичными свойствами, протеи и коагулазопозитивные стафилококки, а к 12 месяцам возрастает частота выделения патобионтов, таких как клебсиеллы [11–13]. На первом году жизни ребёнка важным этапом при развитии ФГИР с типичной клинической симптоматикой становится формирование микробиоты и иммунной системы слизистой толстой кишки [14]. Показано, что представители условно-патогенной микробиоты (УПМ) родов *Klebsiella* и *Staphylococcus* могут быть основными значимыми детерминантами снижения количества представителей индигенной флоры толстой кишки [15]. Таким образом, выделяемые из кишечной микробиоты *S. aureus* и *Klebsiella* spp. могут стать информационно значимыми критериями для процедур скрининга и диагностики дисбиотических состояний у детей первого года жизни при ФГИР. Новые данные помогут углубить научные знания о ФГИР, их клинических проявлениях и особенностях изменения кишечной микробиоты у детей первого года жизни для коррекции дисбиотических состояний толстой кишки.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить особенности микробиоты толстой кишки у детей с ФГИР в разные периоды первого года жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При исследовании были соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 г., 2013 г. ред.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и выполнено с информированного согласия пациентов.

Объектами исследования являлись дети первого года жизни ($n = 28$). Материал был распределён на две группы в зависимости от возраста обследуемых: в первую группу входили копропробы детей в возрасте от рождения до 6 месяцев ($n = 17$, среди которых было 9 девочек и 8 мальчиков), во вторую – от 6 до 12 месяцев ($n = 11$, среди которых было 6 девочек и 5 мальчиков). Установлено, что статистически значимых гендерных различий при исследовании микробиоты толстой кишки не было ($p > 0,05$).

В исследование включали детей с диагнозом ФГИР, установленным врачом-гастроэнтерологом (Римские критерии IV, 2016 г.) [16], не имеющих органических поражений ЖКТ, не принимавших антибактериальные,

пробиотические препараты и лечебные бактериофаги в предшествующие три месяца.

Бактериологическое исследование состава содержимого толстой кишки проводили согласно Отраслевому стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» 91500.11.0004-2003 [17]. Выделенные микроорганизмы толстой кишки идентифицировали при помощи общепринятых схем с применением коммерческих тест-систем: СИБ (НИИЭМ, г. Н. Новгород); ENTEROtest 16 и ENTEROtest 24 (PLIVA-Lachema, Чехия); среды Гисса (Россия). Идентификацию дрожжеподобных грибов проводили с использованием хромогенного агара HiCrome Candida Agar (HiCrome Candida Differential Agar) (HiMedia Laboratories, Индия). Для определения бактерий рода *Staphylococcus* использовали селективный солевой агар (НИЦФ, г. Санкт-Петербург). Идентификацию неферментирующих бактерий вели по стандартной схеме [18]. Культивирование лактобацилл и бифидобактерий осуществляли на плотных селективных питательных средах в микроанаэроостате с применением газогенерирующих пакетов «Анаэрогаз».

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи лицензионных прикладных программ «MS Office Excel 2013 for Windows 7». Для определения уровня значимости между группами сравнения использовали критерий Фишера. При определении значений критерия Фишера ориентировались на два положения: если значение точного критерия Фишера больше критического, принимали нулевую гипотезу (H_0) и делали вывод об отсутствии статистически значимых различий частоты исхода в зависимости от фактора риска; если значение точного критерия Фишера было меньше критического принимали альтернативную гипотезу (H_1) и делали вывод о наличии статистически значимых различий частоты исхода в зависимости от воздействия фактора риска. При $p \leq 0,05$ различия считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе анамнестических данных пациентов установлено, что дети обеих групп проживали в г. Иркутске (табл. 1).

В 23,5 % случаев у матерей 1-й группы (дети от рождения до 6 месяцев) беременность была первой, в 76,5 % случаев – второй. Во 2-й группе (дети от 6 до 12 месяцев), наоборот, первая беременность отмечалась у 72,7 % матерей и вторая – у 27,3 % ($p < 0,01$). По критерию осложнений родоразрешения выявлено, что процесс родов протекал нормально у 10 матерей 1-й группы сравнения и почти у всех матерей 2-й группы (10 человек) – 58,8 и 90,9 % соответственно ($p < 0,05$). Осложнённые роды наблюдали у 6 матерей 1-й группы и у одной матери – 2-й группы ($p < 0,05$). Сложные роды с разрывом промежности регистрировали у одной женщины 1-й группы.

По виду вскармливания не было установлено статистически значимых отличий. На грудном вскармливании находилось 7 детей 1-й группы и 6 детей 2-й группы (41,2 и 54,5 % соответственно), на искусственном – 8 детей первой и 2 ребёнка второй группы (47,1 и 18,2 % соответственно), на смешанном – 2 ребёнка первой и 3 ребёнка второй группы (11,7 и 27,3 % соответственно) ($p > 0,05$).

У 4 детей каждой из групп отмечали аллергию (23,5 и 36,4 % соответственно). Трое детей (17,6 %) в возрасте

Таблица 1

Table 1

Сравнительная характеристика анамнестических критериев у детей с ФГИР

Comparative characteristics of anamnestic criteria in children with FGID

Показатель	Пол		Место жительства (г. Иркутск)	Возраст пациента на момент осмотра (мес.)	Беременность у матери		Осложнённые родоразрешения			Вид вскармливания			Наличие аллергии		ОРВИ		Острые кишечные инфекции	
	женский	мужской			первая	вторая	нормальные роды	осложнённые роды	сложные роды	грудное	искусственное	смешанное	есть	нет	перенесли	не перенесли	перенесли	не перенесли
Количество, чел.	9/6	8/5	17/11	17/11	4/8	13/3	10/10	6/1	1/0	7/6	8/2	2/3	4/4	13/7	3/2	14/9	4/1	13/10
Частота регистрации признака, %	52,9/54,5	47,1/45,5	100/100	100/100	23,5/72,7	76,5/27,3	58,8/90,9	35,3/9,1	5,9/0	41,2/54,5	47,1/18,2	11,7/27,3	23,5/36,4	76,5/63,6	17,6/18,2	82,4/81,8	23,5/9,1	76,5/90,9
Значение критерия Фишера	0,083	0,083	-	-	2,661	2,661	2,018	1,705	1,266	1,007	1,630	1,030	0,728	0,728	0,036	0,036	1,035	1,035
Уровень значимости	$p > 0,05$	$p > 0,05$	-	-	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Примечание. Дети в возрасте от рождения до 6 месяцев (1-я группа) / дети в возрасте от 6 до 12 месяцев (2-я группа).

Таблица 2

Table 2

Симптоматика ФГИР у детей первого года жизни

Symptoms of FGID in children of the first year of life

Показатель	Срыгивания		Колики		Метеоризм		Характер стула		
	есть	нет	периодически	нет	периодически	нет	часто	норма	запоры
Количество, чел.	6/3	11/8	13/5	1/5	0/5	16/1	3/1	1/2	13/8
Частота регистрации признака, %	35,3/27,3	64,7/72,7	76,5/45,4	5,9/45,4	0/45,4	94,1/9,2	17,6/9,1	5,9/18,2	76,5/72,7
Значение критерия Фишера	0,448	0,448	1,105	1,677	3,824	5,270	0,658	1,011	0,222
Уровень значимости	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Примечание. Дети в возрасте от рождения до 6 месяцев (1-я группа) / дети в возрасте от 6 до 12 месяцев (2-я группа).

до 6 месяцев и двое – в возрасте 6–12 месяцев (18,2 %) перенесли острые респираторные инфекции дыхательных путей. Острые кишечные инфекции перенесли 4 ребёнка первой и 1 ребёнок второй группы (23,5 и 9,1 % соответственно) ($p > 0,05$) (табл. 1).

Симптоматика ФГИР у детей в разные периоды первого года жизни была представлена срыгиваниями, коликами, метеоризмом и изменённым характером стула (табл. 2).

Срыгивания наблюдали у 6 детей 1-й группы и 3 детей 2-й группы. Колики появлялись периодически у 76,5 % детей 1-й группы, что почти в 2 раза чаще, чем во 2-й группе – 45,4 % ($p < 0,05$). Метеоризм сопровождал колики и проявлялся у 16 детей 1-й группы (94,1 %). У 5 детей 2-й группы отмечали отсутствие метеоризма (45,4 %), периодически он появлялся у 5 детей (45,4 %), часто сопровождал только одного ребёнка (9,2 %) ($p < 0,05$). У детей обеих групп регистрировали «неустойчивый стул» с проявлениями диареи и/или запоров в 76,5 и 72,7 % случаев соответственно (см. табл. 2).

Индигенная микробиота толстой кишки у детей обеих групп была представлена бифидобактериями, лактобациллами, *E. coli* с различным спектром свойств. В 1-й группе сравнения показатель дефицита бифидобактерий составил 82,4 %, а во 2-й – 100 % ($p < 0,05$) (табл. 3).

Лактобацилл детектировали в сверхнормативной концентрации (более 10^7 КОЕ/г фекалий) у всех детей. Ассоциативная структура индигенной микробиоты была представлена спектром вариантов *E. coli* (КП) с различными свойствами: нормальными ферментативными свойствами (НФС), слабыми ферментативными свойствами (СФС), с гемолитической активностью (ГА).

Дефицит КП НФС регистрировали у 6 детей 1-й группы (35,3 %), что в 2 раза чаще, чем во 2-й группе – 2 ребёнка (18,2 %). У 2 детей 1-й и одного ребёнка 2-й группы отмечали появление КП СФС (11,8 и 9,1 %), а у 3 детей 1-й и 2 детей 2-й группы – КП ГА. Установлено, что *E. coli* с нетипичными свойствами (СФС, ГА) формировали ассоциации между собой. Такие ассоциации выявляли с одинаковой частотой в обеих группах ($p > 0,05$).

S. aureus определяли почти в 2 раза чаще у детей 1-й группы – 82,4 %, в то время как *Clostridium* spp. регистрировали с одинаковой частотой (23,5 и 36,4 % соответственно) ($p > 0,05$). *Enterococcus* spp. выделяли в концентрации менее 10^5 КОЕ/г фекалий у 2 детей 1-й группы ($p < 0,05$). Патогенные грибы рода *Candida* регистрировали только у одного ребёнка 2-й группы ($p > 0,05$). Грамотрицательные микроорганизмы *Klebsiella* spp. регистрировали у всех детей в обеих группах, а *Proteus* spp. – только у 2 детей 1-й группы ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинически ФГИР у детей в возрасте от рождения до полугода выражались периодическими коликами и появлением стойкого метеоризма – до 95 %, тогда как у детей в возрасте от 6 до 12 месяцев данные симптомы были периодичны, либо отсутствовали. Болевой синдром при кишечных коликах часто связывают с повышенным газообразованием кишечника и нарушением его двигательной функции. Газообразование вызвано незрелостью ферментной системы и особенностью становления микробиома кишечника с преобладанием условно-патогенных микроорганизмов, которые определяют непол-

ное расщепление жиров и углеводов, что способствует раздуванию отдела тонкой кишки и возникновению колик [3]. При этом у 70 % обследованных обеих групп регистрировали «неустойчивый стул», характерный для ФГИР. Важную роль играли осложнения при родоразрешении [9]. В 1-й группе осложнённые роды были отмечены у 40 % матерей, что свидетельствует о начале патологических изменений микробиоты толстой кишки при формировании ФГИР [1].

Важно отметить, что в составе микробиоты толстой кишки у всех детей регистрировали дефицит бифидобактерий. Данный представитель анаэробной микробиоты является важнейшим микроорганизмом, участвующим в поддержании колонизационной резистентности толстой кишки [4]. Его недостаточность может повлиять как на обсеменённость условно-патогенными микроорганизмами, так и на клиническую выраженность симптоматики ФГИР [19]. Сверхнормативное содержание лактобацилл, вероятно, полученных с молоком матери, может свидетельствовать о продолжающихся процессах формирования микробиоты толстой кишки [10]. При этом ассоциативное взаимодействие бифидо- и лактофлоры может увеличивать иммуномодулирующий эффект на организм через IgA-реакцию к патогенной микробиоте [5]. Данный эффект может быть опосредован не только конкурентным исключением, при котором затрудняется адгезия и избыточный бактериальный рост, но и транслокация патогенов [19]. Недостаточное количество полноценных штаммов *E. coli*, появление атипичных вариантов и их ассоциаций, снижение числа бактериальных видов индигенной микробиоты может быть опосредовано изменением моторики толстой кишки, формированием токсических эффектов (токсические газы) и, как следствие, проявлениями симптоматики ФГИР (колики, метеоризм) [1, 3]. Таким образом, определяющим фактором в снижении риска развития ФГИР в первые месяцы жизни ребёнка является высокое содержание и разнообразие индигенных микроорганизмов.

Показано, что формирование ФГИР может быть ассоциировано и с высоким бактериальным разнообразием не только грамположительной (энтерококки, стафилококки и клостридии), но и грамотрицательной (клебсиеллы, протейи) микробиоты. Вероятно, в формировании физиологического ответа иммунной системы ключевую роль играют определённые виды бактерий [9]. Выявление *Klebsiella* spp. у всех детей свидетельствует не только об адгезивных свойствах данных бактерий, но и способности к подавлению симбионтной микробиоты толстой кишки, как индигенной, так и патогенной. Таким образом, *Klebsiella* spp. и *S. aureus*, на фоне изменённых показателей индигенной микробиоты, могут служить диагностическими биомаркерами ФГИР в фекальных микробных сообществах детей первого года жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты показывают, что формирование ФГИР у детей от рождения до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев могут быть ассоциированы с изменённой микробиотой толстой кишки. У детей с проявлениями ФГИР отмечено как снижение количественных показателей индигенной микробиоты: бифидобактерий, КП НФС и *Enterococcus* spp., так и увеличение степени обсеменённости патобионтами: *Klebsiella* spp., *S. aureus*,

Таблица 3

Характеристика микробиоты толстой кишки у детей первого года жизни с ФГИР (критерии оценки концентрации микроорганизмов соответствуют данным Отраслевого стандарта ОСТ 91500.11.0004-2003 [17])

Table 3

Characteristics of the colon microbiota in children of the first year of life with FGID (the criteria for assessing the concentration of microorganisms correspond to the data of Standard Patient Management Protocol OST 91500.11.0004-2003 [17])

Показатель	Дефицит <i>Bifidobacterium</i> spp.		<i>Lactobacillus</i> spp.		КП НФС	КП СФС	КП ГА	Ассоциации <i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Proteus</i> spp.	<i>Clostridium</i> spp.	<i>Candida</i> spp.	
	< 10 ¹⁰ КОЕ/г фекалий	< 10 ⁶ КОЕ/г фекалий	> 10 ⁷ КОЕ/г фекалий	> 10 ⁷ КОЕ/г фекалий	10 ⁷ -10 ⁸ КОЕ/г фекалий	> 10 ⁸ КОЕ/г фекалий	> 10 ¹ КОЕ/г фекалий	КП НФС (10 ⁷ -10 ⁸ КОЕ/г фекалий) + КП СФС (> 10%)	КП НФС (10 ⁷ -10 ⁸ КОЕ/г фекалий) + КП ГА	> 10 ¹ КОЕ/г фекалий	< 10 ⁵ КОЕ/г фекалий	10 ⁵ -10 ⁸ КОЕ/г фекалий	> 10 ⁴ КОЕ/г фекалий	> 10 ¹ КОЕ/г фекалий	> 10 ³ КОЕ/г фекалий	> 10 ¹ КОЕ/г фекалий
Количество, чел.*	14/11	1/0	16/11	6/2	10/9	1/0	2/1	3/2	3/2	14/6	2/0	11/6	17/11	2/0	4/4	0/1
Частота регистрации признака, %*	82,4/100	5,9/0	94,1/100	35,3/18,2	58,8/81,8	5,9/0	11,8/9,1	17,6/18,2	17,6/18,2	82,4/54,5	11,8/0	64,7/54,5	100/100	11,8/0	23,5/36,4	0/9,1
Значение критерия Фишера	2,241	1,266	1,266	1,011	1,324	1,266	0,277	0,036	0,227	1,583	1,810	0,536	-	1,810	0,728	1,583
Уровень значимости	p < 0,05 (гипотеза H1)	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05 (гипотеза H1)	p > 0,05	-	p < 0,05 (гипотеза H1)	p > 0,05	p > 0,05

Примечание. * – дети в возрасте от рождения до 6 месяцев (1-я группа) / дети в возрасте от 6 до 12 месяцев (2-я группа); КП – кишечная палочка; НФС – нормальные ферментативные свойства; СФС – слабые ферментативные свойства; ГА – гемолитическая активность.

Clostridium spp. Следовательно, высокая концентрация и разнообразие индигенной микробиоты может быть значимым определяющим фактором в снижении риска развития ФГИР в первый год жизни ребёнка.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова И.Н., Бережная И.В., Кучина А.Е., Симакова М.А., Дедикова О.В., Кольцов К.А. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у младенцев: как помочь? *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2018; (4): 18-24. doi: 10.26442/24138460.2018.4.180139
2. Chumpitazi BP, Shulman RJ. Dietary carbohydrates and childhood functional abdominal pain. *Ann Nutr Metab*. 2016; 68 (suppl 1): 8-17. doi: 10.1159/000445390
3. Холодова И.Н., Ильенко Л.И., Рубцова А.А. Тактика лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2015; (1): 46-49.
4. Bertelsen RJ, Jensen ET, Ringel-Kulka T. Use of probiotics and prebiotics in infant feeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016; 30(1): 39-48. doi: 10.1016/j.bpg.2016.01.001
5. Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. The gut microbiota in the first decade of life. *Trends Microbiol*. 2019; 27(12): 997-1010. doi: 10.1016/j.tim.2019.08.001
6. Farup PG, Ueland T, Rudi K, Lydersen S, Hestad K. Functional bowel disorders are associated with a central immune activation. *Gastroenterol Res Pract*. 2017; 2017: 1642912. doi: 10.1155/2017/1642912
7. Макарова Е.Г., Украинцев С.Е. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: отдалённые последствия и современные возможности предупреждения и коррекции. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14(5): 392-399. doi: 10.15690/pf.v14i5.1788
8. Belkova NL, Nemchenko UM, Pogodina AV, Feranchuk SI, Romanitsa AI, Novikova EA, et al. Composition and structure of gut microbiome in adolescents with obesity and different breastfeeding duration. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2019; 167(6): 759-762. doi: 10.1007/s10517-019-04617-7
9. Якушин А.С., Украинцев С.Е., Денисов М.Ю. Кишечная микробиота: формирование в раннем возрасте, влияние на здоровье, способы коррекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(6): 487-492. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1821
10. Gaufin T, Tobin NH, Aldrovandi GM. The importance of the microbiome in pediatrics and pediatric infectious diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2018; 30(1): 117-124. doi: 10.1097/MOP.0000000000000576
11. Бовбель И.Э. Современные представления о микробиоте кишечника и возможности эффективного применения пробиотиков в практике врача-педиатра. *Медицинские новости*. 2017; (2): 25-31.
12. Григорова Е.В., Немченко У.М., Ракова Е.Б., Савелькаева М.В., Сердюк Л.В. Капсулообразование как фактор селекции фагорезистентных штаммов *Klebsiella* spp. у детей с функциональными нарушениями пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; (12): 9-12.
13. Paganini D, Zimmermann MB. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *Am J Clin Nutr*. 2017; 106(Suppl 6): 1688S-1693S. doi: 10.3945/ajcn.117.156067
14. Mackos AR, Maltz R, Bailey MT. The role of the commensal microbiota in adaptive and maladaptive stressor-induced immunomodulation. *Horm Behav*. 2017; 88: 70-78. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.10.006
15. Turrioni F, Milani C, Duranti S, Lugli GA, Bernasconi S, Margolles A, et al. The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1): 16. doi: 10.1186/s13052-020-0781-0

16. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. *Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV)*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

17. *Отраслевой Стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»*. ОСТ 91500.11.0004-2003.

18. Меньшиков В.В. *Методики клинических лабораторных исследований: справочное пособие*. Т. 3. М.: Лабора; 2009.

19. McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Novel perspectives on therapeutic modulation of the gut microbiota. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9(4): 580-593. doi: 10.1177/1756283X16637819

REFERENCES

1. Zaharova IN, Berezhnaya IV, Kuchina AE, Simakova MA, Dedikova OV, Koltsov KA Functional gastrointestinal disorders in infants: helping points. *Pediatrics. Supplement to Consilium Medicum*. 2018; (4): 18-24. doi: 10.26442/24138460.2018.4.180139 (In Russ.)
2. Chumpitazi BP, Shulman RJ. Dietary carbohydrates and childhood functional abdominal pain. *Ann Nutr Metab*. 2016; 68(suppl 1): 8-17. doi: 10.1159/000445390
3. Kholodova IN, Ilyenko LI, Rubtsova AA. Treatment tactics for functional disorders of the gastrointestinal tract in infants. *Meditsinskiy sovet*. 2015; (1): 46-49. (In Russ.)
4. Bertelsen RJ, Jensen ET, Ringel-Kulka T. Use of probiotics and prebiotics in infant feeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016; 30(1): 39-48. doi: 10.1016/j.bpg.2016.01.001
5. Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. The gut microbiota in the first decade of life. *Trends Microbiol*. 2019; 27(12): 997-1010. doi: 10.1016/j.tim.2019.08.001
6. Farup PG, Ueland T, Rudi K, Lydersen S, Hestad K. Functional bowel disorders are associated with a central immune activation. *Gastroenterol Res Pract*. 2017; 2017: 1642912. doi: 10.1155/2017/1642912
7. Makarova EG, Ukraintsev SE. Functional gastrointestinal disorders in infants: long-term consequences and modern approaches for prevention and treatment. *Pediatric pharmacology*. 2017; 14(5): 392-399. doi: 10.15690/pf.v14i5.1788 (In Russ.)
8. Belkova NL, Nemchenko UM, Pogodina AV, Feranchuk SI, Romanitsa AI, Novikova EA, et al. Composition and structure of gut microbiome in adolescents with obesity and different breastfeeding duration. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2019; 167(6): 759-762. doi: 10.1007/s10517-019-04617-7
9. Yakushin AS, Ukraintsev SE, Denisov MYu. Intestinal microbiota: early formation, health effects, and correction ways. *Current Pediatrics*. 2017; 16(6): 487-492. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1821 (In Russ.)
10. Gaufin T, Tobin NH, Aldrovandi GM. The importance of the microbiome in pediatrics and pediatric infectious diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2018; 30(1): 117-124. doi: 10.1097/MOP.0000000000000576
11. Bovbel IE. Intestinal microbiota and use of probiotics in pediatric practice. *Meditsinskie novosti*. 2017; (2): 25-31. (In Russ.)
12. Grigорова EV, Nemchenko UM, Rakova EB, Savelkaeva MV, Serdyuk LV. Capsule formation as a selection factor of phagoresistant *Klebsiella* spp. strains among children having functional intestinal disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016; (12): 9-12. (In Russ.)
13. Paganini D, Zimmermann MB. The effects of iron fortification and supplementation on the gut microbiome and diarrhea in infants and children: a review. *Am J Clin Nutr*. 2017; 106(Suppl 6): 1688S-1693S. doi: 10.3945/ajcn.117.156067
14. Mackos AR, Maltz R, Bailey MT. The role of the commensal microbiota in adaptive and maladaptive stressor-induced immunomodulation. *Horm Behav*. 2017; 88: 70-78. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.10.006
15. Turrioni F, Milani C, Duranti S, Lugli GA, Bernasconi S, Margolles A, et al. The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1): 16. doi: 10.1186/s13052-020-0781-0

16. Belmer SV, Khavkin AI, Pechkurov DV. *Functional disorders of the digestive organs in children. Principles of diagnosis and treatment (in the light of Roman criteria IV)*. M.: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)

17. Ministry of Health. *Standard Patient Management Protocol. Intestinal dysbacteriosis*. OST 91500.11.0004-2003. (In Russ.)

18. Menshikov VV. *Methods of clinical laboratory research: handbook*. Vol. 3. M.: Labora; 2009. (In Russ.)

19. McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Novel perspectives on therapeutic modulation of the gut microbiota. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9(4): 580-593. doi: 10.1177/1756283X16637819

Сведения об авторах

Григорова Екатерина Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6588-2591>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lfshol@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3647-3366>

Белькова Наталья Леонидовна – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: nlbelkova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9720-068X>

Немченко Ульяна Михайловна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: umnemch@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7656-342X>

Кунгурцева Екатерина Александровна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: ekaterina_kozlova_84@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4535-9397>

Воропаева Наталья Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: n.m.shabanova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7026-2522X>

Савельяева Марина Владимировна – врач высшей квалификационной категории, заведующая гастроэнтерологическим отделением, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: for-samarina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6793-6493>

Information about the authors

Ekaterina V. Grigороva – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Microecology and Microbiome, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6588-2591>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med), Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lfshol@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3647-3366>

Natalia L. Belkova – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Microecology and Microbiome, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nlbelkova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9720-068X>

Ulyana M. Nemchenko – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Microecology and Microbiome, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: umnemch@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7656-342X>

Ekaterina A. Kungurtseva – Cand. Sc. (Biol.), Junior Research Officer at the Laboratory of Microecology and Microbiome, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: ekaterina_kozlova_84@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4535-9397>

Natalia M. Voropaeva – Junior Research Officer at the Laboratory of Microecology and Microbiome, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: n.m.shabanova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7026-2522X>

Marina V. Savelkayeva – Head of the Gastroenterology Department, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: for-samarina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6793-6493>

Вклад авторов в работу

Григорова Е.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование

Рычкова Л.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста

Шолохов Л.Ф. – концепция и дизайн исследования, написание текста

Белькова Н.Л. – редактирование

Немченко У.М. – сбор и обработка материала, редактирование

Кунгурцева Е.А. – сбор и обработка материала

Воропаева Н.М. – сбор и обработка материала

Савельяева М.В. – сбор и обработка материала

Статья получена: 10.06.2020. Статья принята: 04.08.2020. Статья опубликована: 26.12.2020.

Received: 10.06.2020. Accepted: 04.08.2020. Published: 26.12.2020.