

Особенности кишечной микробиоты у детей с паразитарными инвазиями

О. В. КОВАЛЁВА^{1,2}, Л. А. ЛИТЯЕВА¹

¹ ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург, Россия

² Медицинский центр ООО «Диметра»

Цель исследования — изучить особенности кишечной микробиоты у детей с паразитарными инвазиями.

Проведено клинико-микробиологическое обследование 40 детей в возрасте от 9 месяцев до 10 лет с функциональными нарушениями кишечника, у 20 из которых были выявлены кишечные паразитозы (у 15 из них — аскаридоз, у 5 — лямблиоз кишечника) — основная группа. Группу сравнения составили другие 20 детей с функциональными нарушениями кишечника без кишечных паразитозов.

Всем детям проводились: оценка течения ante-неонатального периода, характера вскармливания и клинических симптомов кишечных паразитозов; трехкратное исследование кала на яйца глистов и простейших в среде обогащения Турдыева, копроцитограмма, биохимический анализ кала, УЗИ внутренних органов. Для выявления количественного содержания основных групп нормобиоты, видового состава и спектра условно-патогенных бактерий и вирусов использован метод газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров кишечника.

Установлено, что у группы детей с кишечными паразитозами уже на внутриутробном этапе выявлены факторы риска, негативно влияющие на состав формирующейся микробиоты кишечника, ассоциируемые с функциональными нарушениями пищеварительного тракта с первых дней жизни.

Степень дефицита нормобиоты, равно как и спектр условно-патогенных бактерий у детей с паразитарными инвазиями был больше: 14 разновидностей бактерий в сочетании с герпесвирусами против 9 — в группе сравнения. Ассоциация *Clostridium spp.* — *Herpesviridae* на фоне дефицита бифидо-и лактобактерий выступает в роли доминантной ассоциации у детей с кишечными паразитозами.

Ключевые слова: микробиота кишечника, паразитарные инвазии, дети

Features of the intestinal microbiota in children with intestinal parasitosis

O. V. Kovaleva^{1, 2}, L. A. Lityaeva¹

¹ Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia,

² Medical Center «Dimetra», Orenburg, Russia

The aim of the research is to study the features of the intestinal microbiota in children with parasitic invasions.

Clinical and microbiological examination of 40 children aged from 9 months to 10 years with functional disorders of the intestine was carried out, in 20 of whom intestinal parasitoses were detected (15 of them — ascariasis, 5 — intestinal lambliosis) — the main group. The comparison group consisted of 20 other children with functional disorders of the intestine without intestinal parasitosis.

All children underwent: assessment of the course of the ante-neonatal periods, the nature of feeding and clinical symptoms of intestinal parasitosis; triple study of feces for eggs of worms and protozoa in the enrichment environment of Turdyev, coprocitogram, biochemical analysis of feces, ultrasound of internal organs. To identify the quantitative content of the main groups of normobiota, species composition and spectrum of opportunistic bacteria and viruses, the method of gas chromatography-mass spectrometry of intestinal microbial markers was used.

It was found that in children with intestinal parasitosis, already at the prenatal stage of the formation of the intestinal microbiota, risk factors were recorded that negatively affect the composition of the forming microbiota, associated with functional disorders of the digestive tract from the first days of life.

The degree of deficiency of normobiota, as well as the spectrum of opportunistic bacteria in children with parasitic invasions, was greater: 14 types of bacteria in combination with herpes viruses versus 9 in the comparison group. Association *Clostridium spp.* — *Herpes virus* against the background of a deficiency of bifidobacteria and lactobacilli acts as a dominant association in the relationship with intestinal parasitosis.

Keywords: intestinal microbiota, parasitic invasions, children

Для цитирования: О. В. Ковалёва, Л. А. Литяева. Особенности кишечной микробиоты у детей с паразитарными инвазиями. Детские инфекции. 2021; 20(2):44-48. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-44-48

For citation: O. V. Kovaleva, L. A. Lityaeva. Features of the intestinal microbiota in children with intestinal parasitosis. Detskie Infektsii = Children's Infections. 2021; 20(2):44-48. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-44-48

Информация об авторах:

Ковалёва Оксана Васильевна (Oksana Kovaleva, PhD, Assistant professor), к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней, ОрГМУ Минздрава России, Оренбург; oksana_kovaleva_73@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3701-7175>

Литяева Людмила Алексеевна (Lyudmila Lityaeva, MD, Professor), д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней, ОрГМУ Минздрава России, Оренбург; lityaeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6695-219X>

В современных условиях кишечные паразитозы являются одной из самых распространенных патологий у детей. Вызывает озабоченность повсеместный рост инвазированности детей кишечными, в первую очередь, контактно-паразитарными паразитозами (энтеробиоз, аскаридоз, гименолипедоз, лямблиоз) [1].

Наибольшей зараженности подвержены дети дошкольного возраста в силу их возрастано-поведенческих особенностей и состояния их здоровья. Этому в немалой степени способствует их способность уклоняться от иммунного ответа, вызывая изменение иммунного статуса вплоть до развития иммуносупрессии.

Кишечные паразитозы оказывают на растущий организм ребенка многостороннее негативное воздействие.

Установлено угнетающее действие кишечных паразитов на кишечную микробиоту, на всасываемость кишечной стенки, усложняющее усвоение жизненно необходимых витаминов и минералов. Они также нарушают моторно-тоническую функцию желчевыделительной системы, снижают физическое и психическое развитие детей. Ослабляя иммунитет, создают благоприятные условия для развития различных соматических, инфекционных, аллергических, кожных, стоматологических заболеваний [1, 2, 3].

Продолжающийся рост кишечных паразитозов у детей дошкольного возраста свидетельствует о недостаточной эффективности проводимых профилактических мер и определяет актуальность оптимизации превентивных подходов к

снижению риска заражения детей, учитывая к тому же, что значительная часть их посещает дошкольные учреждения.

Известно, что основой состояния здоровья ребенка и важнейшим его показателем является кишечная микробиота, поскольку она обеспечивает колонизационную резистентность слизистых пищеварительного тракта, регулирует важные метаболические и физиологические функции, стимулирует развитие иммунной системы, поддерживает гомеостаз организма человека в течение жизни.

Процесс формирования кишечной микробиоты начинается внутриутробно. Иммунные метаболические и сигнальные функции её формируются к двум-трем годам жизни, достигая полного своего развития к 12–13 годам.

Важно отметить, что внутриутробный и неонатальный периоды формирующегося микробиома ребенка являются критическими этапами, от которых во-многом зависит состояние его здоровья в течение всей жизни [4–8].

В этом аспекте является актуальным изучение особенностей кишечной микробиоты у детей раннего и младшего школьного возраста, в том числе с паразитарными инвазиями, и установление микробиологических нарушений для последующей их коррекции.

Цель исследования — изучить особенности кишечной микробиоты у детей с паразитарными инвазиями.

Материалы и методы исследования

Проведено клиничко-микробиологическое обследование 40 детей с функциональными нарушениями кишечника (ФНК), у 20 из которых были выявлены кишечные паразитозы (КП): у 15 из них — аскаридоз, у 5 — лямблиоз кишечника (основная группа). Другие 20 детей с ФНК без КП составили группу сравнения. Все пациенты были в возрасте от 9 месяцев до 10 лет, из них мальчиков 45%, девочек 55%.

Клиническая характеристика детей включала: возрастную и гендерный состав детей, оценку течения ante-неонатального периодов, характера вскармливания и клинической симптоматики кишечных паразитозов.

Диагноз КП ставился на основании выявления клинической симптоматики кишечных гельминтозов и верифицирован обнаружением в кале яиц аскарид и цист лямблий (в среде обогащения Турдыева).

Обследование, помимо общепринятых исследований, включало: копроцитограмму, биохимический анализ кала, УЗИ органов брюшной полости.

Состав кишечной микробиоты тонкой кишки определяли по профилю микробных маркеров, состав которых адекватен таковому кишечной микробиоты (метод газовой хромато-масс-спектрометрии (ФС2010/038 от 24.02.2010 г.) в лаборатории бифидобактерий ФБУН МНИЦЭМ им Г.Н. Габричевского. Определяли соотношение бактерий групп *Firmicute/Bacteroides*, количественное содержание основных групп нормобиоты, а также видовой состав со спектром условно-патогенных бактерий и вирусов.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерных программ Microsoft Office Excel 7,0, Statistica 6,0. Анализ изменений показателей между группами проводился с помощью определения критерия Манна-Уитни. Направление и сила корреляции оценивалась с помощью анализа ранговой корреляции по Spearman. Статистически достоверными принимались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты были в возрасте от 9 месяцев до 10 лет, из них детей до 1 года было 5, от 1 года до 3 лет — 4, от 4 до 6 лет — 15, от 7 до 10 лет — 16.

У всех пациентов социально-бытовые условия были удовлетворительными. У 30% был контакт с домашними животными (у 8% — с собаками, у 22% — с кошками).

При первичном обращении у всех детей были выявлены функциональные нарушения кишечника, характеризующиеся периодическими болями в животе (100%), частым метеоризмом (80%), кожными высыпаниями (70%), склонностью к запорам (57,5%), сухостью кожи (50%), неустойчивым характером стула (42,5%), сниженным аппетитом (40%), истончением и шелушением кожи на ладонях (20%). Кроме того, у большинства из них регистрировались частые простудные заболевания (80%), тонзиллофарингит (60%) и хронический аденоидит (30%) с обострениями, у некоторых — рецидивирующий *herpes labialis* (5%), контактный моллюск (5%).

Сравнительный анализ показал, что степень выраженности функциональных нарушений кишечника и нарушение состояния здоровья в целом у детей с КП значительно превышала таковую у пациентов без КП. Так, у детей с кишечными паразитозами достоверно чаще выявлялись следующие симптомы, которые явились причиной обращения: кожные высыпания (100% против 40%), сухость кожи (100% против 0%), запоры (75% против 25%), снижение и/или отсутствие аппетита (60% против 20%); обострение персистирующих вирусных инфекций: рецидивирующий *herpes labialis* (10% против 0%), контактный моллюск (10% против 0%) (рис. 1.)

Установлено, что все дети с ФНК и КП родились от матерей с патологическим течением беременности. Триггерными

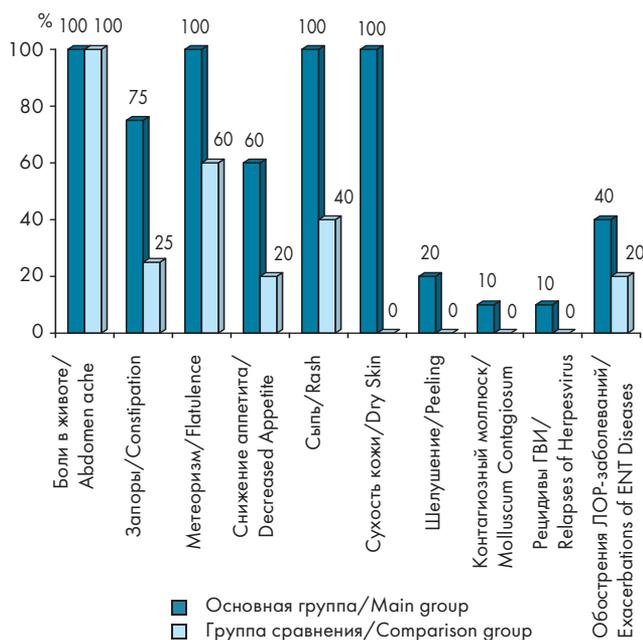


Рисунок 1. Анализ причин обращения детей с паразитарными инвазиями и без таковых

Picture 1. Analysis of the reasons for the treatment of children with parasitic invasions and without them

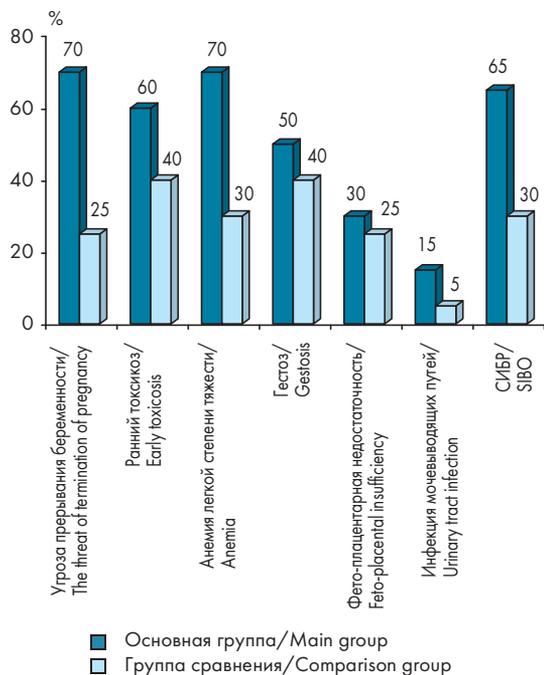


Рисунок 2. Перинатальные триггерные факторы риска нарушения формирования кишечной микробиоты у детей основной группы и группы сравнения

Figure 2. Perinatal trigger risk factors for disorders in the formation of intestinal microbiota in children of the main group and the comparison group

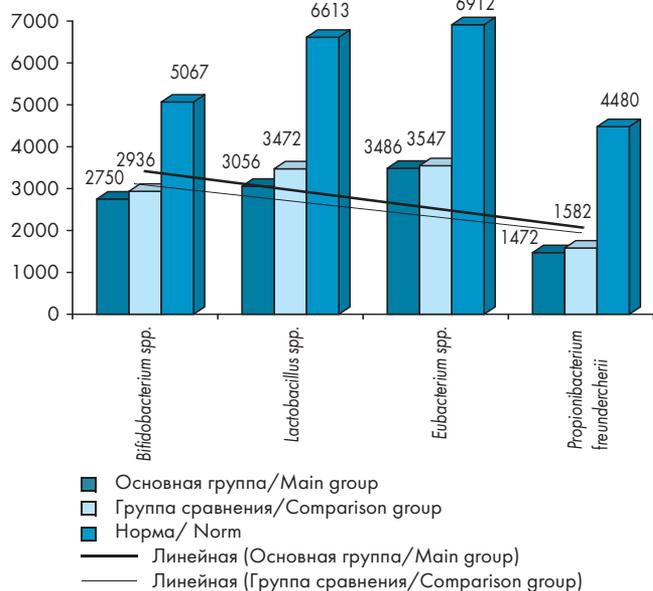


Рисунок 3. Средние показатели основных приоритетных родов бактерий у детей сравниваемых групп

Figure 3. Average indicators of the main priority genera of bacteria in children of the compared groups

факторами риска нарушения формирования кишечной микробиоты во внутриутробном периоде были угроза прерывания беременности (70%), ранний токсикоз (60%), анемия легкой степени тяжести (70%), гестоз (50%), фето-плацентарная недо-

статочность (30%), инфекция мочевыводящих путей у матери (15%), синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) (65%). Это негативно изменяло микробную колонизацию женщины, приводя к разбалансировке тех функций кишечной микробиоты, которые связаны с поддержанием гомеостаза, и нарушало формирование здоровья ребенка.

В группе сравнения выявлены существенные различия ($p = 0,01$) по таким факторам риска, как угроза прерывания беременности, анемия легкой степени тяжести, СИБР (рис. 2).

Роды у всех матерей произошли в срок, были физиологичные. Дети родились с нормальным физическим развитием, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов (60%), 7/8 баллов (30%), 8/9 баллов (10%).

Грудное вскармливание — важнейший показатель процесса формирования кишечной микробиоты — у одной трети детей обеих групп было нарушено: до 3 месяцев (30%), до 6 месяцев (60%), и только у 10% — до 2 лет.

У всех детей обеих групп кишечные дисфункции отмечались с рождения в виде кишечных колик (100%), непереваренного жидкого стула (80%), диареи (50%), запоров (20%). У части из них (30%) имела место вторичная лактазная недостаточность.

Следует отметить, что большинство наблюдаемых детей (80%) получали коррекцию бифидо- и лактосодержащими пробиотиками короткими курсами 7–10 дней, на фоне которых отмечалось клиническое улучшение у большинства из них (87,5%).

Начало заболеваний у всех детей было подострым, без синдрома интоксикации, с постепенным нарастанием симптоматики (абдоминальной, кожной), что и явилось причиной обращения к врачу.

Объективно состояние у детей обеих групп было удовлетворительным. Кожные покровы у половины детей были сухими, у большинства из них (70%) имели место кожные высыпания аллергического характера. Элементы сыпи распространялись на конечности (голень, кисти) — 30%, у некоторых — были на щеках (25%). У части детей (10%) имел место гиперкератоз пяток и локтей, у 20% — истончение и шелушение кожи на кончиках пальцев рук и ладоней, у 5% — элементы контактного моллюска.

Более чем у половины из всех наблюдаемых пациентов (60%) регистрировались гиперемия зева и гиперплазия небных миндалин. Язык был обложен белым налетом у корня (30%), «географический» (20%).

При пальпации живота отмечалась умеренная болезненность в околопупочной области (100%), урчание (30%), пальпировалась уплотненная, умеренно болезненная сигмовидная кишка (30%). У части детей стул был «овечий» (40%), с комочками непереваренной пищи (30%).

В копроцитограмме детей обеих групп отмечались признаки воспаления (слизь +++), лейкоциты до 7–10 в поле зрения), нарушения переваривающей способности (стеаторея (30%), амилорея (40%), наличие дрожжеподобных грибов (60%).

В биохимическом исследовании кала у всех детей выявлено снижение короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой), синтезируемых представителями защитной микрофлоры, что свидетельствует о снижении метаболической активности молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий). В анаэробном спектре отмечалось снижение активности непротейолитических анаэробных популяций — бактериодов (с угнетением активности

облигатных штаммов), пропионибактерий с повышением активности облигатных и сапрофитных клостридиальных штаммов, фузобактерий, копрококков, эубактерий.

УЗИ органов брюшной полости выявило гепатомегалию (50%), реактивные изменения поджелудочной железы (40%), лабильный перегиб желчного пузыря (50%).

В общем анализе крови имела место анемия легкой степени тяжести (15%), эозинофилия (10%), анэозинофилия (50%), лимфоцитоз (70%).

Определение соотношения двух наиболее крупных групп бактерий *Firmicutes* и *Bacteroides*, составляющих до 90% всех бактерий кишечной микробиоты, относительно друг друга выявило высокое содержание бактерий группы *Firmicutes* (преимущественно рода *Clostridium*) относительно бактерий группы *Bacteroides*.

Результаты количественного содержания приоритетных родов защитной микрофлоры выявили их дефицит. Так, снижение количества *Lactobacillus spp.* — средний показатель 3056,8 (норма — 6613) с минимальным значением 647, максимальным 7463, *Eubacterium* — в среднем 3486 (норма — 6912) с минимальным значением 220, максимальным 7070, *Bifidobacterium* в среднем 2750,824 (норма — 5067) с минимальным значением 237, максимальным 7409, *Propionibacterium freudenreichii* в среднем 1472,059 (норма — 4480) с минимальным значением 296, максимальным 2417. У одного из детей с кишечным паразитозом отмечались высокие показатели лактобактерий (7463), у другого ребенка — высокие показатели *Bifidobacterium* (7409). Достоверных отличий этих показателей в основной и сравниваемой группах выявлено не было (рис. 3).

На фоне дефицита основных представителей нормобиоты выявлен избыточный бактериальный рост условно-патогенных бактерий в тонком отделе кишечника у детей обеих групп. Видовой состав условно-патогенных бактерий (УПБ) у детей основной группы был представлен: *Streptococcus spp.* — средний показатель 753 (норма 249) (100%), *Eggerthella lenta* средний показатель 215 (норма 68) (85%), *Bacillus cereus* средний показатель 103 (норма 23) (100%), *Peptostreptococcus anaerobius* 18623 средний показатель 3,47 (норма 0) (50%), *Clostridium hystolyticum* средний показатель 176 (норма 0) (50%), *Clostridium spp.* средний показатель 1314 (норма 245) (100%), *Clostridium perfringens* средний показатель 18 (норма 12) (35%), *Clostridium difficile* средний показатель 188,5 (норма 385) (5%), группа бактерий *Clostridium ramosum* средний показатель 3278,3 (норма 2000) (35%), *Actinomyces spp.* средний показатель 44 (норма 77) (50%), *Staphylococcus aureus* средний показатель 440,294 (норма 120) (100%), *Propionibacterium jensenii* средний показатель 92,52 (норма 38) (50%), *Propionibacterium acnes* средний показатель 52,9 (норма 42) (25%), *Prevotella spp.* средний показатель 27,19 (норма 38) (10%).

Помимо этого, у всех детей основной группы регистрировался избыточный рост герпесвирусов (цитомегаловирус, Эпштейна-Барр, *Herpes spp.*), достоверно превышающий таковой у детей без кишечных паразитозов. Средний показатель *Herpes spp.* 610 (норма 59) (100%), вирус Эпштейна-Барр — средний показатель 732 (норма 166) (70%).

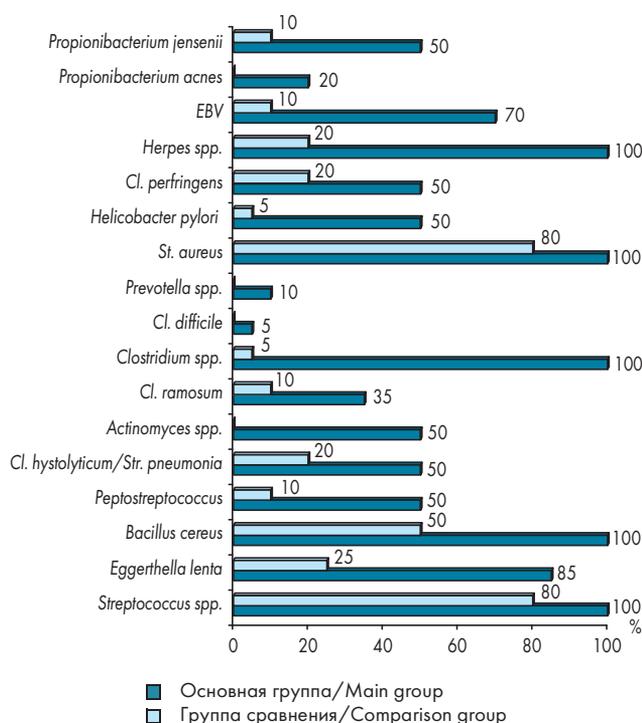


Рисунок 4. Спектр и частота встречаемости УПБ и вирусов у детей с кишечными паразитозами

Figure 4. Spectrum and frequency of occurrence of opportunistic bacteria and viruses in children with intestinal parasitosis

Сравнительный анализ у детей двух исследуемых групп выявил существенные различия по видовому составу условно-патогенных бактерий, по частоте встречаемости УПБ и вирусов, по показателям избыточного роста.

Так, видовой состав УПБ у детей группы сравнения был значительно меньше (9 против 14 в основной группе). У них не было избыточного роста таких представителей, как *Clostridium propionicum*, *Actinomyces spp.*, *Clostridium difficile*, *Prevotella spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium jensenii* (табл. 1).

Частота встречаемости условно-патогенных бактерий и вирусов также существенно отличалась. У детей без кишечных паразитозов в 20 раз реже регистрировался избыточный рост *Clostridium spp.*, в 3,5 раза — *Eggerthella lenta*, в 5 раз — *Peptostreptococcus anaerobius* 18623, в 2 раза реже *Bacillus cereus*, *Clostridium hystolyticum*, *Clostridium perfringens*, почти с одинаковой частотой встречались *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus spp.* Аналогичная тенденция отмечена и по герпесвирусам, у детей группы сравнения они встречались в невысоких концентрациях и реже (*Herpes spp.* в 5 раз, вирус Эпштейна-Барр в 7 раз) (рис. 4).

Показатели избыточного роста в тонкой кишке значительно выше регистрировались у детей с кишечными паразитозами: *Eggerthella lenta* ($p = 0,00039$), *Bacillus cereus* ($p = 0,012$), *Clostridium spp.* ($p = 0,001$). Также у них достоверно чаще выявлялись высокие показатели вирусов семейства герпес — *Herpes spp.*, вирус Эпштейна-Барр ($p = 0,0003$ и $p = 0,007$ соответственно) (табл. 1).

Таблица 1. Показатели медианы концентрации микробных маркеров условно-патогенных бактерий и вирусов у детей сравниваемых групп
Table 1. Indicators of the median concentration of microbial markers of opportunistic bacteria and viruses in children of the compared groups

Название микроорганизма/ Microorganism name	M ± m Основная группа/ Main group (n = 20) кл/гх 10 ⁵	M ± m Группа сравнения/ Comparison group (n = 20) кл/гх 10 ⁵	Критерий Стьюдента t/ Student's criterion
<i>Streptococcus</i> spp.	196 ± 35,04	159 ± 33,86	0,76, p = 0,452
<i>Eggerthella lenta</i>	214 ± 21,33	94,183 ± 14,26	4,67, p = 0,00039*
<i>Bacillus cereus</i>	69 ± 24,361	0 ± 10,10	2,62, p = 0,012*
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623	6,89 ± 86,74	0 ± 24,1	0,08, p = 0,939
<i>Cl. histolyticum</i> / <i>Str. pneumonia</i>	100,164 ± 65,16	2,5 ± 68,105	1,04, p = 0,306
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	1,8 ± 4,51	0 ± 2,63	0,34, p = 0,732
<i>Streptomyces</i> spp.	56,42 ± 14,54	48,5 ± 16,843	0,36, p = 0,729
<i>Cl. ramosum</i>	2751 ± 419,261	2108,98 ± 605,174	0,87, p = 0,388
<i>Clostridium</i> spp.	1198,462 ± 332,26	245 ± 94,129	2,776, p = 0,001*
<i>Staphylococcus aureus</i>	422 ± 40,21	379 ± 58,16	0,61, p = 0,546
<i>Cl. perfringens</i>	18,66 ± 4,878	10,5 ± 8,32	0,85, p = 0,402
<i>Herpes</i> spp.	640,63 ± 73,73	39 ± 132,79	3,96, p = 0,0003*
Эпштейна-Барр вирус	536,13 ± 169,64	35,5 ± 48,716	2,84, p = 0,007*
<i>Blautia coccoides</i>	1,12 ± 4,52	0 ± 9,51	0,11, p = 0,916

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у детей основной группы с КП уже на внутриутробном этапе регистрировались факторы риска, негативно влияющие на состав формирующейся микробиоты, ассоциируемые с функциональными нарушениями пищеварительного тракта с первых дней жизни с периодическими обострениями в последующие 2—3 года, что способствовало усилению микробиологического дисбаланса кишечной микробиоты и повышало риск развития различных заболеваний кишечника, в том числе и паразитарных инвазий.

Состав кишечной микробиоты у этих детей на момент обнаружения глистной инвазии характеризовался дефицитом индигенной микробиоты (лакто- и бифидобактерий) и избыточным ростом широкого спектра УПБ (в т.ч. *Clostridium* spp.) в тонкой кишке в сочетании с герпесвирусами, степень выраженности которых значительно превышала таковую у детей группы сравнения без кишечных паразитозов.

Выявленные изменения состава кишечной микробиоты, вероятно, выступают в роли доминант-микробной ассоциации, удлиняя и утяжеляя течение паразитарных заболеваний, а гельминтозы, в свою очередь, также негативно влияют на кишечную микробиоту, что необходимо учитывать для разработки подходов к пробиотической коррекции нарушений микробиоты при паразитарных инвазиях.

Литература/ References:

- Халафли Х.Н. Влияние кишечных паразитозов на состояние здоровья детей. *Фундаментальные исследования*. 2013; 9:156—162. [Halafli H.N. Vliyaniye kishhechnykh parazitozov na sostoyaniye zdorov'ya detej. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2013; 9:156—162. (In Russ.)]
- Файзуллина Р.М., Санникова А.В., Викторов В.В. Паразитозы и аллергические заболевания у детей. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020:126. [Fajzullina R.M., Sannikova A.V., Viktorov V.V. Parazitozy i allergicheskie zabolevaniya u detej. Ufa: FGBOU VO BGMU Minzdrava Rossii, 2020:126. (In Russ.)]

- Djardji Y., L.J. Wammes, T. Supali [et al.] Immunological footprint: the development of a child's immune system in environments rich in microorganisms and parasites. *Parasitology*. 2011. 138(12):1508—1518.
- Гурбанова Э.В. Микробиоценоз кишечника и особенности иммунного ответа у детей, больных паразитозами. *Детские инфекции*. 2010. 9(2): 34—37. [Gurbanova E.V. Mikrobiocenozy kishhechnika i osobennosti immunnogo otveta u detej, bol'nykh parazitozami. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2010. 9(2): 34—37. (In Russ.)]
- Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(3):13—18. [Nikolaeva I.V., Caregorodcev A.D., SHajhieva G.S. Formirovaniye kishhechnoj mikrobioty rebenka i faktory, vliyayushchie na etot process. *Rossijskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63(3):13—18. (In Russ.)]
- Макарова С.Г., Броева М.И. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13:270—282. [Makarova S.G., Broeva M.I. Vliyaniye razlichnykh faktorov na rannije etapy formirovaniya kishhechnoj mikrobioty. *Pediatricheskaya Farmakologiya=Pediatric Pharmacology*. 2016; 13:270—282. (In Russ.)]
- Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. Санкт-Петербург: Крафт, 2017:79. [Henderov B.A., Sinica A.V., Zaharchenko M.M. Metabiotiki: vchera, segodnya, zavtra. Sankt-Peterburg: Kraft, 2017:79. (In Russ.)]
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Особенности становления кишечной микрофлоры у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2014; 93(6):138—144. [Zaharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Osobennosti stanovleniya kishhechnoj mikroflory u detej rannego vozrasta. *Pediatriya*. 2014; 93(6):138—144. (In Russ.)]

Статья поступила 22.05.2021

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
 Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.