

Статья поступила в редакцию 12.04.2023 г.

Андриянова И.В.

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,
г. Красноярск, Россия

МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОТЫ НОСОГЛОТКИ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

С целью расширить представление о структуре микробиоты носоглотки здоровых детей в разных возрастных группах нами было проведено обследование 84 условно здоровых детей в возрасте от 3 до 12 лет методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией микробных маркеров. Обследуемые были разделены на 3 группы: от 3 до 5 лет ($n = 28$), от 6 до 7 лет ($n = 27$) и от 8 до 12 лет ($n = 29$) соответственно. Всем пациентам проводилось углубленное клиническое обследование: общий анализ крови, иммунологическое исследование крови, передняя активная риноманометрия, пульсоксиметрия, а также исследование микробиоты носоглотки с использованием метода масс-спектрометрии микробных маркеров.

Установлено, что наряду с культивируемой частью микробиоты метод позволяет выявить трудно культивируемые микроорганизмы и, тем самым, расширить представления о колонизации слизистой оболочки носоглотки в норме.

Ключевые слова: масс-спектрометрия микробных маркеров; микробиота слизистой оболочки носоглотки здоровых детей; биопленка; сукцессия

Andrianova I.V.

Krasnoyarsk state medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

THE STUDY OF THE MICROBIOTA OF THE NASOPHARYNX OF HEALTHY CHILDREN IN DIFFERENT AGE GROUPS BY GAS CHROMATOGRAPHY

We examined 84 healthy children aged 3 to 12 years using gas chromatography with mass spectrometry microbial markers. It was found that in addition to the cultivated part of the microbiota method reveals hard cultured microorganisms and thereby expand understanding of the colonization of the mucous membrane of the nasopharynx is normal.

Key words: mass spectrometry of microbial markers; microbiota of the mucous membrane of the nasopharynx of healthy children; biomembrane; succession

Изучение микробиоты респираторного тракта здоровых детей представляет большой интерес для современной микробиологии в связи с тем, что произошел серьезный прорыв в методах диагностики как микробиома в целом, так и микробиоты верхних дыхательных путей (ВДП). Молекулярные и биохимические методы диагностики микроорганизмов позволяют выявлять не только хорошо изученные микроорганизмы, но и «замаскированные» из-за особенностей выделения и культивирования. Расширение знаний о микробиоме человека привело к переосмыслению отношения ученых к его составу и значению в развитии инфекций ВДП [1]. На протяжении долгого времени основным методом для оценки микробиоты являлось классическое культивирование бактерий на питательных средах. Однако культуральные методы оценки биотопа не дают полной картины микробиома человека, так как при их помощи можно выявить лишь около 10-40 % бактерий, населяющих человеческий организм [2, 3]. Появление новых культуральнонезависимых ме-

тодик оценки микробиома и микробиоты человека, основанных на биохимическом анализе, позволило сделать огромный прорыв в идентификации видового состава микроорганизмов различных биотопов [4].

Под влиянием результатов современных методов исследования микробиома человека происходит переосмысление состава респираторной микробиоты и переписывается ее значение в развитии инфекций ВДП. Термин микрофлора изменился на понятия микобиом и микробиота [4]. Микробиом представляет собой сложную систему взаимосвязанных сообществ микроорганизмов: бактерий, вирусов, архей, грибов и простейших, населяющих различные биотопы организма человека — желудочно-кишечный тракт, кожу, легкие, верхние дыхательные пути, в том числе и носоглотку. Для микробиоты каждой системы имеются эволюционно сложившиеся закономерности в количественном и качественном ее составе, как на уровне организма в целом, так и отдельных его систем. В связи с этим, необ-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2023-2-10-16



UWKBY

Андриянова И.В. МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОТЫ НОСОГЛОТКИ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ //Мать и Дитя в Кузбассе. 2023. №2(93). С. 10-16.



ходимо описать микробиоту ВДП по результатам современных диагностических методов и, прежде всего, у здоровых детей в разные возрастные периоды.

Цель исследования — проведение сравнительного анализа микробиоты носоглотки здоровых детей в разных возрастных группах с использованием метода газовой хроматографии и масс-спектрометрии микробных маркеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 84 условно здоровых детей в возрасте от 3 до 12 лет, поступивших в Красноярскую краевую детскую больницу и в детское хирургическое отделение городской больницы № 20 города Красноярска на плановые операции (грыжесечение, орхипексия) с 2012 по 2022 годы. Родители всех детей давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты были разделены на 3 возрастные группы, соответствующие трем периодам развития иммунитета:

- I группа — 3-5 лет,
- II группа — 6-7 лет,
- III группа — 8-12 лет.

В исследование включались пациенты, у которых отсутствовали клинические проявления хронического аденоидита, не получавшие антибиотикотерапию в течение последних трех месяцев. Критериями исключения являлись: клинические проявления воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, тяжелая соматическая патология (сердечно-сосудистой системы, органов кровотока, заболеваний почек и других), которая могла повлиять на результаты исследования, отказ родителей от участия в клиническом исследовании.

Для включения в группы исследования всем пациентам проводились углубленное клиническое и параклиническое обследования: общий анализ крови, эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки. Для подтверждения нормального дыхания через нос, детям II и III групп исследования проводилась передняя активная риноманометрия, а у детей I группы дыхательная функция оценивалась с использованием компьютерной пульсоксиметрии.

Качественное и количественное изучение микробиоты слизистой оболочки носоглотки осуществляли с использованием метода масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ). Для этого проводилось исследование соскоба из глубоких отделов полости носа. Соскоб из полости носа для исследования методом МСММ забирали сухими стерильными щеточками в силиконовом футляре (зонд одноразовый стерильный «Эндобраш»). Перед взятием материала полость носа очищали от слизи, лейкоцитов, слущенных клеток эпителия. Щеточка вводилась легким движением по общему носовому ходу до носоглотки. Затем силиконовый футляр сдвигался, щеточкой проводилось вращательное движение, затем щеточка возвращалась в футляр и

удалялась через общий носовой ход. Щеточка без футляра погружалась в стерильную пробирку и плотно закрывалась пробкой. Материал в течение 1-4 часов доставлялся в лабораторию [5].

Суть анализа состоит в прямом извлечении с помощью ряда химических реакций высших жирных кислот из подлежащего исследованию образца, их разделении на газовом хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения и анализа состава в динамическом режиме на масс-спектрометре. Хроматограф соединен в едином приборе с масс-спектрометром и снабжен компьютером с соответствующими программами автоматического анализа и обработки данных, сам процесс анализа занимает 30 минут, а с учетом времени пробоподготовки и расчета данных — не более 2,5 часов.

Для раскрытия закономерностей формирования микробиоты носоглотки был использован общеэкологический подход, позволяющий описать описание сообществ. Значимость каждого вида в сообществе оценивали, используя показатели численности и частоты встречаемости (Р. Уиттекер, 1980). Типологию доминант определяли по методике С.И. Сытник (1988), степень доминантности и встречаемость определенных типологических групп микроорганизмов — по методу М.Б. Наткевичайте-Иванаускаене (1985).

Статистический анализ полученных результатов осуществляли по общепринятым методикам на компьютере в операционной среде Windows XP. Значимость различий относительных величин проверяли с использованием критерия χ^2 . Наличие связи между изучаемыми признаками и явлениями устанавливали с использованием коэффициентов парной и множественной корреляции (r).

Для описания микробиоты условно здоровых детей был использован экологический подход, используемый при описании микробных сообществ, где человек и его микробиом — это единая система. В связи с расширением наших представлений о значении микроорганизмов в инфекционном процессе, бактериологическое исследование микробиоты условно здоровых детей приобретает характер экологического (Гаврилова, 1991).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Используя метод МСММ, оказалось возможным установить по мазкам из глубоких отделов носа наличие маркеров микроорганизмов, принадлежащих к 45 таксонам (табл.). Из полученных результатов следует, что наряду с культивируемыми микроорганизмами этот метод позволяет выявить некультивируемые элементы микроэкологического статуса слизистой оболочки носоглотки [5, 6]. По результатам анализа маркеров микробного сообщества относительно здоровых детей, в разных возрастных группах (I — 3-4 года, $n = 28$; II — 5-7 лет, $n = 27$; III — 8-12 лет, $n = 29$) обнаружено, что качественный и количественный состав микробиоты зависят от возраста.

Таблица

Частота встречаемости микроорганизмов в мазке из глубоких отделов носа у здоровых детей в разных возрастных группах (n = 73)

Table

The frequency of occurrence of microorganisms in a smear from the deep parts of the nose in healthy children in different age groups (n = 73)

Микроорганизмы	I Группа 3-4 года (n = 28)	II Группа 5-7 лет (n = 27)	III Группа 8-12 лет (n = 29)	p
Streptococcus sp.	23 (82,1%)*	13 (81,3%)*	21 (72,4%)**	0,035
Bacillus cereus	7 (25,0%)*	11 (68,8%)*	15 (51,7%)**	0,013
Peptostreptococcus anaerobius	27 (96%)	16 (100%)*	29 (100%)	0,033
Str. Pneumonia	17 (61%)*	12 (75%)*	23 (79%)**	0,028
Nocardia, 14:1d11	4 (14%)*	1 (6%)*	3 (10%)**	0,038
Moraxella/Neisseria	4 (14%)*	2 (13%)*	3 (10%)**	0,029
Pseudomonas aeruginosa	4 (14%)	2 (13%)*	3 (10%)**	0,023
Bacillus megaterium	16 (57%)	10 (63%)*	16 (55%)**	0,01
Clostridium propionicum	23 (82%)	16 (100%)*	23 (79%)**	0,049
Pseudonocardia	22 (79%)	16 (100%)*	22 (76%)**	0,027
Streptomyces	27 (96%)	13 (81%)*	29 (100%)**	0,031
Corineform CDC-group XX	27 (96%)	15 (94%)*	22 (75%)**	0,042
Lactobacillus	28 (100%)	16 (100%)*	29 (100%)**	
Candida	23 (82%)	12 (75%)*	23 (79%)**	0,008
Cl.difficile	15 (54%)	9 (56%)*	10 (45%)**	0,024
Prevotella	23 (82%)	13 (81%)*	27 (93%)**	0,042
Eubacterium / Cl. Coccoides	22 (79%)	15 (94%)*	27 (93%)**	0,025
Staphylococcus	23 (82%)	16 (100%)*	27 (93%)**	0,001
Bifidobacterium	14 (50%)	8 (50%)*	10 (35%)**	0,043
Helicobacter pylori, h18	24 (86%)	13 (81%)*	23 (79%)**	0,049
Clostridium perfringens	27 (96%)	13 (81%)*	29 (100%)**	0,031
Enterococcus	6 (21%)	3 (19%)*	3 (10%)**	0,049
Eubacterium	19 (68%)	12 (75%)*	18 (62%)**	0,032
Propionibacterium / Cl. Subterminale	24 (86%)	16 (100%)*	28 (97%)**	0,013
Herpes	18 (64%)	13 (81%)*	16 (55%)**	0,021
Nocardia asteroides	24 (86%)	11 (69%)*	25 (86%)**	0,033
Эпштейна-Барр вирус	1 (4%)	0	0	0,04
Streptococcus mutans	23 (81%)	14 (88%)*	24 (83%)**	0,048
Propionibacterium acnes	10 (36%)	10 (63%)*	18 (62%)**	0,009
Ruminococcus	25 (90%)	16 (100%)*	28 (97%)**	0,037
Actinomyces viscosus	27 (96%)	16 (100%)*	26 (90%)**	0,029
Propionibacterium jensenii	17 (61%)	8 (50%)*	18 (62%)**	0,031
Butyrivibrio	9 (32%)	7 (44%)*	18 (62%)**	0,024

Примечание: * – статистически значимые различия по отношению к первой группе; ** – статистически значимые различия между второй и третьей группами.

Note: * – statistically significant differences in relation to the first group; ** – statistically significant differences between the second and third groups.

По результатам анализа маркеров микробного сообщества условно здоровых детей (n = 84) в разных возрастных группах (I – n = 28; II – n = 27; III – n = 29) обнаружено, что качественный и количественный состав микробиоты значительно зависят от возраста.

При анализе средних значений, в младшей возрастной группе определяется минимальная колонизация микроорганизмами при наименьшем разнообразии видов в слизистой оболочке. Среди них аэробы: *Streptococcus sp.*, *Str. Pneumonia*, *Moraxella cat.*, *Nocardia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus megaterium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes*,

Rhodococcus, *Corineform CDC-group XX*, *Staphylococcus*, *Nocardia asteroides* и анаэробы: *Clostridium propionicum*, *Lactobacillus*, *Cl.difficile*, *Prevotella*, *Eubacterium/Cl. Coccoides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium*, *Propionibacterium/Cl. Subterminale*, *Propionibacterium acnes*, *Ruminococcus*, *Actinomycetes 10Me14*, *Actinomyces viscosus*, *Propionibacterium jensenii*.

При анализе частоты встречаемости микроорганизмов в младшей возрастной группе определяется, что 50 % определяемых микроорганизмов присутствует у более половины обследованных детей (рис. 1). Среди них аэробы: *Nocardia*, *Corineform*

CDC-group XX, *Staphylococcus*, *Nocardia asteroides*, *Helicobacter pylori*; анаэробы: *Clostridium propionicum*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium/Cl. Subterminale*, *Ruminococcus*, *Actinomyces viscosus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Streptococcus mutans* и грибы: *Streptomyces*, *Candida*. 25 % микроорганизмов определяются у более 50 % обследованных детей. Среди них аэробы: *Str. Pneumonia*, *Bacillus megaterium*; анаэробы: *Pseudonocardia*, *Cl.difficile*, *Eubacterium/Cl. Coccoides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Propionibacterium jensenii* и вирус *Herpes*. И 25 % микроорганизмов, которые присутствуют у отдельных детей и встречаются реже 40 %. Это аэробы: *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*; анаэробы: *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces 10Me14*, *Propionibacterium jensenii*, *Butyrivibrio*, грибы *Nocardia*, 14:1d11 и вирус Эпштейна-Барр.

У всех детей этой группы определялись грибы: Актиномицеты, *Pseudonocardia*, *Streptomyces*, *Candida* и у 18 (64 %) вирус *Herpes*.

Как оказалось, наибольшее общее число микроорганизмов и их наибольшее разнообразие характерно для пациентов II возрастной группы, с 6 до 7 лет (рис. 2), когда глоточная миндалина является «вакциной лабораторией» и оказывает значительное влияние на формирование адаптивного иммунитета [7, 8]. При этом часть микроорганизмов определяются у всех обследуемых. Среди них аэробы: *Staphylococcus*, *Ruminococcus*; анаэробы: *Peptostreptococcus anaerobius*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium/Cl. Subterminale* и грибы *Actinomyces viscosus*. 30 % микроорганизмов определялись более чем у 80 % обследованных. Среди аэробов определялись: *Streptococcus sp.*, *Corineform CDC-group XX*, *Helicobacter pylori*, *h18*; среди анаэробов: *Prevotella*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium*, *Propionibacterium/Cl. Subterminale*; грибы *Streptomyces* и вирус *Herpes*. В то же время, именно для этой группы обнаружены маркеры микроорганизмов, встречающихся у отдельных детей менее 20 % или у единичных детей. Среди них аэробы: *Moraxella/Neisseria*, *Enterococcus*; анаэробы:

Рисунок 1

Частота встречаемости микроорганизмов в микробиоте носоглотки здоровых детей в возрасте 3–5 лет

Figure 1

The frequency of occurrence of microorganisms in the microbiota of the nasopharynx of healthy children aged 3–5 years

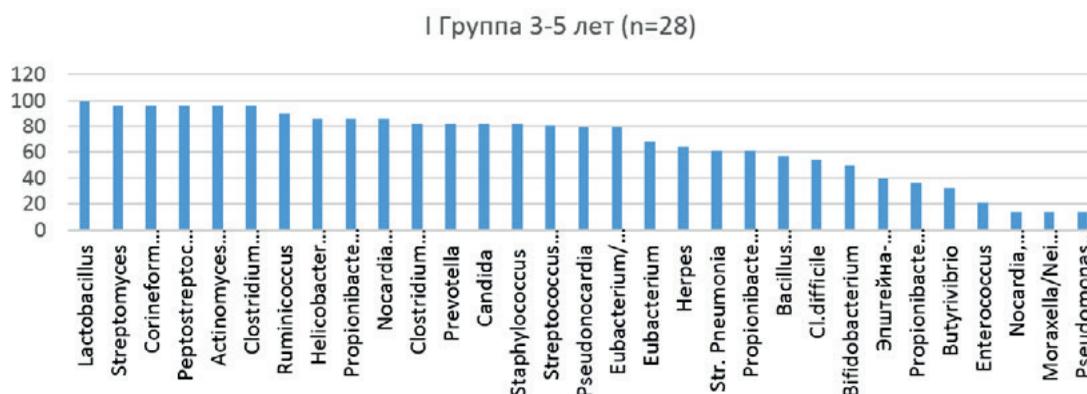
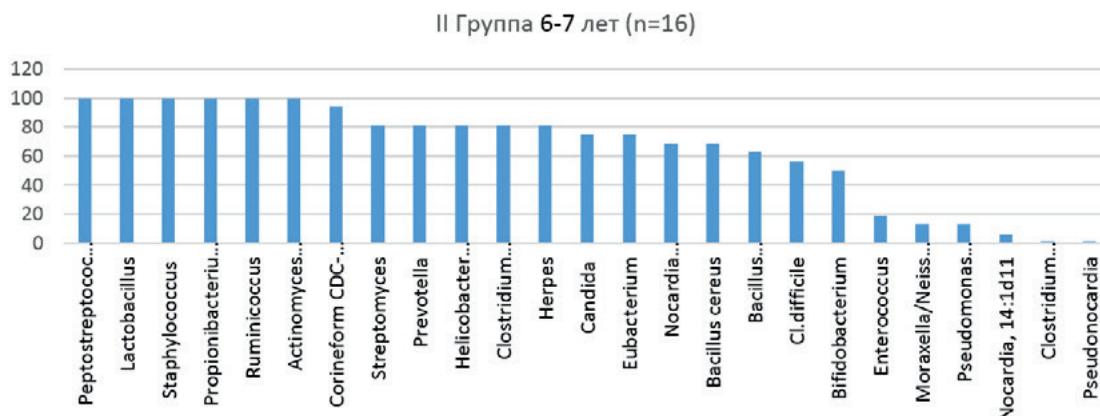


Рисунок 2

Частота встречаемости микроорганизмов в микробиоте носоглотки здоровых детей в возрасте 6–7 лет

Figure 2

The frequency of occurrence of microorganisms in the microbiota of the nasopharynx of healthy children aged 6–7 years



Clostridium propionicum, *Pseudonocardia* и грибы *Nocardia 14:1d11*.

Интересно, что для детей III возрастной группы характерно большое разнообразие микроорганизмов при сравнительно небольшом их общем числе (рис. 3). 60 % микроорганизмов сохраняли свое присутствие более чем у 70 % обследованных детей. Среди них аэробы: *Streptococcus sp.*, *Str. Pneumonia*, *Staphylococcus*; анаэробы: *Clostridium propionicum*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Eubacterium/Cl. Coccoides*, *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium/Cl. Subterminale*, *Ruminococcus*, *Propionibacterium jensenii* и грибы: *Streptomyces*, *Actinomyces viscosus*, *Nocardia asteroides*, *Candida*.

В III возрастной группе у 30 детей, т.е. у 100 % обследованных, также определялись грибы: Актиномицеты, *Pseudonocardia*, *Streptomyces*, *Rhodococcus*, *Mycobacterium/Candida*; и вирус *Herpes*.

В каждой группе присутствовали дети, у которых определялись *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes*, *Rhodococcus*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Selenomonas*, *Propionibacterium acnes*, при этом у большинства обследуемых они отсутствовали.

Это означает, что у детей, не имеющих клинических признаков воспаления верхних дыхательных путей, имеет место полимикробный состав микробиоты, среди которых 33 вида аэробов, анаэробов, актинобактерий грибов и вирусов из исследуемых 56 таксонов. Этот факт можно объяснить процессом сукцессии – закономерной сменой одного микробиоценоза другим в определенном возрастном периоде. Сукцессия – это важный процесс формирования поколений элементов экосистемы [8, 9].

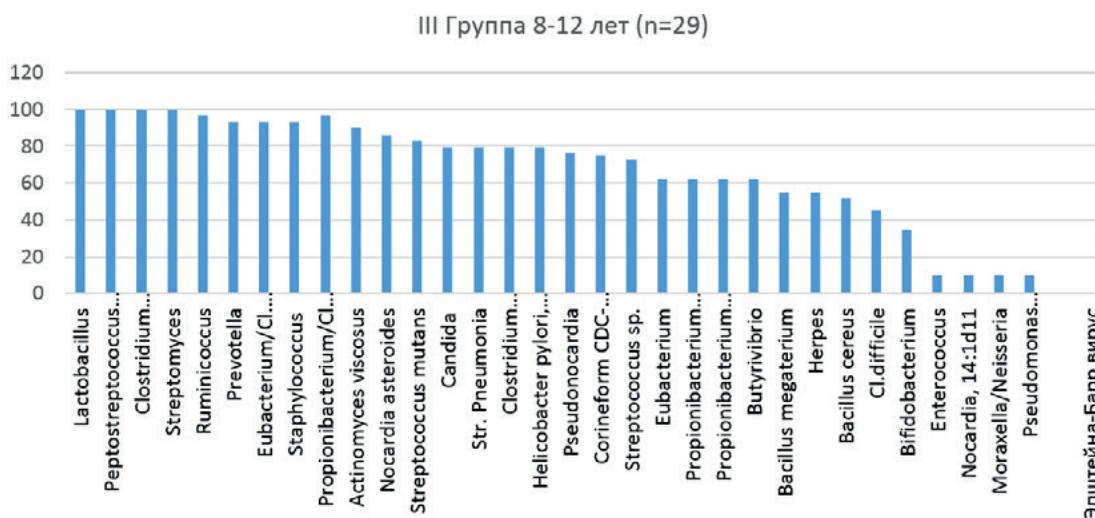
ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией следует, что измерение микробных маркеров *in situ* выявляет маркеры микроорганизмов из числа трудно культивируемых, мало известных и поэтому не учитываемых в клинической практике: *Clostridium*, *Eubacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillus*, *Helicobacter*, *Haemophilus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Pseudonocardia*, *Streptomyces*, *Alcaligenes*, *Rhodococcus*, *Prevotella*, *Actinomyces viscosus*. Для клинической практики очень важно, что среди этих микроорганизмов определяются как аэробы, так и анаэробы, вирусы и грибы [9].

Очевидно, что анаэробные микроорганизмы в условиях биопленки защищены от токсического воздействия кислорода за счет взаимодействия с кислородопотребляющими аэробами, которые редуцируют естественный уровень насыщенности кислородом. С этой точки зрения, важным диагностическим преимуществом метода МСММ в сравнении с культуральными методами является то, что в число определяемых маркеров микроорганизмов входят не только те, что находятся на поверхности биопленки, но и находящиеся внутри микробных ассоциаций, из которых химические вещества жизнедеятельности микроорганизмов могут поступать на поверхность.

Результаты МСММ демонстрируют в одном анализе присутствие как резидентных микроорганизмов (*Actinomyces*, *Clostridium spp.*, *Candida*, *Lactobacillus spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Neisseria spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.*, *S. epidermidis*,

Рисунок 3
Частота встречаемости микроорганизмов в микробиоте носоглотки здоровых детей в возрасте 8–12 лет
Figure 3
The frequency of occurrence of microorganisms in the microbiota of the nasopharynx of healthy children aged 8–12 years



Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus spp.*), так и факультативных представителей микробиоты носоглотки (*Alcaligenes*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium/Cl. Coccoides*, *Str. Pneumonia*, *Nocardia*, *Pseudonocardia*, *Campylobacter mucosalis*, *Corineform CDC-group XX*, *Clostridium propionium*, *Clostridium ramosum*, *Cl.difficile*, *Clostridium perfringens*, *Enterococcus*, *Flavobacterium*, *Eubacterium*, *Herpes*, *Helicobacter pylori*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Propionibacterium/Cl. Subterminale*, *Rhodococcus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Selenomonas*, *Streptomyces*).

Очевидно, что, такое разнообразие микроорганизмов на поверхности слизистой оболочки носоглотки у детей выполняет двойную роль. С одной стороны, микроорганизмы выполняют барьерную функцию, обеспечивая баланс между сапрофитами и патогенами, поддерживая иммунитет слизистой оболочки ВДП [9]. С другой стороны, именно в глубоких отделах полости носа, на ретроназальном пути носового секрета к глоточной миндалине, которая подвергается постоянной антигенной стимуляции, необходимой для формирования и поддержания иммунологического гомеостаза, находится большое разнообразие микроорганизмов, поступающих из окружающей среды.

Необходимо отметить, что анализ средних значений микробных маркеров у детей в различных возрастных группах не имеет важного практического значения, так как у каждого ребенка всегда определяется проявление индивидуального состава микробиоты, которое во многом зависит от пищевых

привычек, наличия контакта с животными, географическими перемещениями.

ВЫВОДЫ

1. Использование метода МСММ позволяет оценить экосистему носоглотки как единый биотоп, с учетом различных видов бактерий, грибов и даже вирусов.

2. Результаты исследования микробиоты носоглотки у здоровых детей по данным МСММ свидетельствуют о наличии сукцессии в количественных показателях видового состава микробиоты в зависимости от возраста.

3. Исследование микроэкологического статуса методом МСММ позволяет определить индивидуальные свойства микробиоты слизистой оболочки носоглотки в детском возрасте, что позволяет рекомендовать это исследование в клинической практике.

В заключение необходимо отметить, что изучение и понимание микробных ассоциаций у здоровых детей для оториноларингологов и педиатров крайне важно, так как анализ микробиоты носоглотки позволит адекватно оценивать развитие процесса воспаления и устранять патологический процесс без повреждения экологии слизистых оболочек.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. de Steenhuisen Piters WAA, Sanders EAM, Bogaert, D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015; 370(1675): 20140294. DOI: 10.1098/rstb.2014.0294
2. Bondarenko VM, Rybalchenko OV. Evaluation of microbiota and probiotic strains from the perspective of new scientific technologies. *Pharmateca.* 2016; 11: 21-33. Russian (Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Оценка микробиоты и пробиотических штаммов с позиций новых научных технологий //Фарматека. 2016. № 11. С. 21-33.)
3. Bulatova E, Shabalov A, Bogdanova N, Shilov A, Kuritsyna N. P328 Influence of birth method on the species composition of intestinal microbiota bifidobacteria and microbial metabolism profile in children of the first six months. *Archives of Disease in Childhood.* 2019; 104: A289. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.677
4. Caparrós E, Cenit MC, Muriel J, Benítez-Páez A, Moreno MV, González-Delgado P, et al. (). Intestinal microbiota is modified in pediatric food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol Global.* 2022. DOI: 10.1016/j.jacig.2022.07.005
5. Andriyanova IV, Vahrushev SG, Kashirceva IA, Kazakova OJe. Study microbiota nasopharynx of children with chronic adenoiditis by mass spectrometry microbial markers. *Folia Otorhinolaryngologiae.* 2015; 21: 15-16. (Андриянова И.В., Вахрушев С.Г., Каширцева И.А., Казакова О.Э. Исследование микробиоты носоглотки детей с хроническим аденоидитом по данным масс-спектрометрии по микробным маркерам //Folia Otorhinolaryngologiae. 2015. № 21. С. 15-16.)
6. Garashchenko TI, Tarasova GD, Karneeva OV, Yunusov AS, Tulina AS, Garashchenko MV. Postviral rhinosinusitis in children: the possibilities of topical monotherapy. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2020; 19(1): 110-117. Russian (Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д., Карнеева О.В., Юнусов А.С., Тулина А.С., Гаращенко М.В. Поствирусный риносинусит у детей: возможности топической монотерапии //Российская оториноларингология. 2020. Т. 19, № 1. С. 110-117.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-110-117>
7. Markov GI, Klochikhin AL, Romanov VA, Markov MG. Prevention and conservative treatment of nasopharyngeal tonsil hypertrophy. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2021; 20(1): 56-60. Russian (Марков Г.И., Клочихин А.Л., Романов В.А., Марков М.Г. Профилактика и консервативное лечение гипертрофии носоглоточной миндалины. Российская оториноларингология. 2021. Т. 20, № 1. С. 56-60.) [https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-56-60.](https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-56-60)

8. Izvin AI, Rudzevich AV. On microbial landscape of palatine tonsils in patients with chronic tonsillitis associated with chronic opisthorchiasis invasion. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023; 22(1): 30-34. Russian (Извин А.И., Рудзевич А.В. О микробном пейзаже небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом, ассоциированным с хронической описторхозной инвазией //Российская оториноларингология. 2023. Т. 22, № 1. С. 30-34.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-30-34>
9. Drozdova MV, Larionova SN, Tyrnova EV. Evaluation of nasopharyngeal microbiota role in development of chronic lymphoproliferative syndrome of ENT organs in young children. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022; 21(5): 19-26. Russian (Дроздова М.В., Ларионова С.Н., Тырнова Е.В. Оценка роли микробиоты носоглотки в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома ЛОР-органов у детей младшего возраста //Российская оториноларингология. 2022. Т. 21, № 5. С. 19-26.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-19-26>

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

АНДРИЯНОВА Ирина Владимировна

660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

E-mail: irina-doc@mail.ru; irenek@mail.ru**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ**

АНДРИЯНОВА Ирина Владимировна, канд. мед. наук, доцент
кафедры ЛОР болезней, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.
В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия.
E-mail: irina-doc@mail.ru; irenek@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHOR

ANDRIYANOVA Irina Vladimirovna, candidate of medical sciences,
docent of the department of otorhinolaryngology, Krasnoyarsk State
Medical University prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.
E-mail: irina-doc@mail.ru; irenek@mail.ru