

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

АССОЦИАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПОДРОСТКОВ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Романица А.И.,
Немченко У.М.,
Погодина А.В.,
Григорова Е.В.,
Белькова Н.Л.,
Воропаева Н.М.,
Григорьева Е.А.,
Савелькаева М.В.,
Рычкова Л.В.

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

Автор, ответственный за переписку:
Романица Анастасия Игоревна,
e-mail: ranzypel93@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Введение. Ожирение – это мультифакторное заболевание, которое является одной из серьёзных проблем для общественного здравоохранения в XXI веке. Функциональные расстройства кишечника (ФРК) у детей и подростков с ожирением являются одной из распространённых патологий пищеварительного тракта.

Цель: охарактеризовать бактериологический состав микробиоты толстой кишки у подростков с ожирением и выявить её ассоциации с клиническими проявлениями ФРК.

Материалы и методы. В исследование было включено 20 подростков в возрасте 11–17 лет. Консистенцию кала оценивали при помощи Бристольской шкалы форм стула. Исследование биологического материала проводили стандартными бактериологическими методами. Для оценки силы связи между номинальными переменными использовали критерий V Крамера.

Результаты. Показано, что у подростков с ожирением и ФРК наблюдается снижение численности представителей бифидофлоры, увеличение микробной плотности *Escherichia coli* с изменёнными ферментативными свойствами и чрезмерный рост потенциально патогенных энтеробактерий. У подростков с ожирением при ФРК абдоминальная боль, ассоциированная с актом дефекации, связана с наличием энтеробактерий и *E. coli* с изменёнными ферментативными свойствами. Редкие дефекации связаны с повышенной численностью *Enterococcus spp.* и присутствием условно-патогенных микроорганизмов сем. *Enterobacteriaceae*. Частые дефекации ассоциированы с наличием *E. coli* с изменёнными ферментативными свойствами и *Clostridium spp.* При наличии неоформленного стула присутствует *Clostridium spp.*; неустойчивый стул (чередование твёрдого и жидкого стула у одного больного) ассоциирован со снижением количества лактобацилл и *E. coli* с нормальными ферментативными свойствами, появлением *E. coli* с изменёнными ферментативными свойствами, оппортунистических микроорганизмов сем. *Enterobacteriaceae* и *Clostridium spp.*

Заключение. Показанная нами связь клинических симптомов ФРК с диагностически значимыми изменениями состава кишечной микробиоты у подростков с ожирением может служить обоснованием для проведения углублённых исследований, направленных на поиск ранних предикторов формирования функциональных заболеваний кишечника, ассоциированных с ожирением во взрослой когорте.

Ключевые слова: микробиота кишечника, функциональные расстройства кишечника, функциональный запор, функциональная диарея, подростки, ожирение

Для цитирования: Романица А.И., Немченко У.М., Погодина А.В., Григорова Е.В., Белькова Н.Л., Воропаева Н.М., Григорьева Е.А., Савелькаева М.В., Рычкова Л.В. Ассоциации клинических проявлений функциональных кишечных расстройств с характеристиками микробиоты толстой кишки у подростков: пилотное исследование. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 73-81. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.8

Статья получена: 17.08.2021

Статья принята: 07.12.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

ASSOCIATIONS OF CLINICAL FEATURES OF FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS WITH GUT MICROBIOTA CHARACTERISTICS IN ADOLESCENTS: A PILOT STUDY

Romanitsa A.I.,
Nemchenko U.M.,
Pogodina A.V.,
Grigoryeva E.V.,
Belkova N.L.,
Voropaeva N.M.,
Grigoryeva E.A.,
Savelkaeva M.V.,
Rychkova L.V.

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

Corresponding author:
Anastasia I. Romanitsa,
e-mail: ranzypel93@gmail.com

ABSTRACT

Background. Obesity is a multifactorial disease that is one of the important public health problems in the 21st century. Functional bowel disorders in obese children and adolescents are one of the most common pathologies of the digestive tract.

The aim: to characterize the bacteriological composition of the colon microbiota in obese adolescents and identify its associations with the clinical manifestations of functional bowel disorders.

Materials and methods. The study included 20 adolescents aged 11–17 years. Stool consistency was assessed using the Bristol Stool Scale. The study of biological material was carried out using standard bacteriological methods. To assess the strength of the relationship between the nominal variables, Cramer's V test was used.

Results. It has been shown that in adolescents with obesity and functional bowel disorders, there is a decrease in the number of representatives of bifidoflora, an increase in the microbial density of *Escherichia coli* with altered enzymatic properties and an excessive growth of potentially pathogenic enterobacteria. In obese adolescents with functional bowel disorders, abdominal pain associated with the act of defecation is associated with the presence of enterobacteria and *E. coli* with altered enzymatic properties. Rare bowel movements are associated with an increased abundance of *Enterococcus* spp. and the presence of opportunistic *Enterobacteriaceae* microorganisms. Frequent bowel movements are associated with the presence of *E. coli* with altered enzymatic properties and *Clostridium* spp. In the presence of loose stool, *Clostridium* spp. is present; unstable stool (alternation of hard and liquid stools in one patient) is associated with a decrease in the number of lactobacilli and *E. coli* with normal enzymatic properties, the appearance of *E. coli* with altered enzymatic properties, opportunistic microorganisms of *Enterobacteriaceae* family and *Clostridium* spp.

Conclusion. The relationship between the clinical symptoms of functional bowel disorders and changes in the composition of the gut microbiota in obese adolescents may be a justification for conducting in-depth studies aimed at finding early predictors of functional bowel diseases associated with obesity in the adult cohort.

Key words: gut microbiota, functional bowel disorders, functional constipation, functional diarrhea, adolescents, obesity

Received: 17.08.2021
Accepted: 07.12.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Romanitsa A.I., Nemchenko U.M., Pogodina A.V., Grigoryeva E.V., Belkova N.L., Voropaeva N.M., Grigoryeva E.A., Savel'kaeva M.V., Rychkova L.V. Associations of clinical features of functional bowel disorders with gut microbiota characteristics in adolescents: A pilot study. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 73-81. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.8

Ожирение – это соматическое мультифакторное заболевание, которое является одной из серьёзных проблем в общественном здравоохранении XXI века [1]. Одной из теорий развития ожирения является изменение микробиоты кишечника [2]. Учитывая разнообразие микроорганизмов и различное их влияние на макроорганизм, изучение микробиома человека – достаточно актуальная тема в настоящее время. Уже длительное время существуют данные о корреляции ожирения и микробиоты кишечника человека [2–7]. Однако изменение бактериологического состава кишечной микробиоты, помимо влияния на метаболизм макроорганизма, может приводить к моторно-эвакуационным нарушениям кишечника [8, 9, 10]. При этом могут возникать функциональные расстройства кишечника (ФРК), представляющие собой гетерогенную группу рецидивирующих абдоминальных симптомов, происхождение которых нельзя объяснить структурными или биохимическими отклонениями [10, 11].

Этиология ФРК неизвестна, а патогенез изучен не полностью [11, 12]. Анализ доступной литературы предоставляет весомые доказательства связи ожирения с диареей во взрослой когорте, тогда как большинство педиатрических исследований дают противоположные результаты, свидетельствуя о связи ожирения с запорами. На каком этапе и в силу каких причин происходит смена направления ассоциации между ожирением и паттерном функционирования толстой кишки остаётся неясным, но изменённая микробиота и связанные с ней воспаление и повышенная проницаемость кишечника могут играть ключевую роль [7, 13, 14].

В настоящее время исследований, изучающих взаимосвязи клинических симптомов ФРК у детей с ожирением с качественным и количественным составом микробиоты, немного, и результаты их противоречивы [2, 4, 8, 15]. В связи с чем, на основании анализа небольшой, но тщательно отобранной выборки, мы предприняли попытку обосновать целесообразность и возможные направления исследований кишечного микробиома подростков, нацеленные на выявление ранних предикторов функциональных заболеваний кишечника, ассоциированных с ожирением во взрослой когорте.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было проведено на базе Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) в период с декабря 2016 г. по июль 2018 г. Объекты исследования – подростки в возрасте 11–17 лет. Критерии включения в исследование: наличие ожирения (стандартное отклонение (SDS, standard deviation score) индекса массы тела (ИМТ) $> 2,0$) для включения в основную группу и нормальной массы тела ($-2 < \text{SDS ИМТ} < 1,0$) для включения в группу контроля. Критерии исключения: симптоматические, ятрогенные, моногенные и синдромальные формы ожирения; наличие острых и обострение хронических заболеваний; наличие тяжёлых соматических за-

болеваний; наличие подтверждённых органических заболеваний пищеварительного тракта, ферментопатии, паразитарные инвазии; поражение других органов и систем, протекающих с симптомами диспепсии; антибактериальная терапия и/или лечение пре- и пробиотиками в течение последних шести месяцев; острая кишечная инфекция в течение последних шести месяцев; рождение путём кесарева сечения; антибактериальная терапия в периоде новорожденности.

В исследование было включено 20 детей: основную группу составили 13 подростков с ожирением, группу контроля – семь подростков I и IIa групп здоровья с нормальной массой тела. Сформированные группы были сопоставимы по полу и возрасту и включали подростков, проживающих на одной территории.

Клинические симптомы со стороны кишечника оценивали при помощи анкет, разработанных на основе Римских критериев IV [11, 14]. После заполнения анкет педиатром проводилось уточнение жалоб при личной беседе. Для верификации диагноза подростки были консультированы гастроэнтерологом. Консистенцию кала оценивали с помощью Бристольской шкалы форм стула (БШФС) (Bristol Stool Form Scale): плотному стулу, по типу запоров, соответствуют типы 1 и 2, жидкому, по типу диареи, – типы 6 и 7, неустойчивым стулом является чередование твёрдого и жидкого, типы 3, 4 и 5 – нормальный стул [11, 15, 16].

Исследование 20 образцов фекалий проводили стандартными бактериологическими методами (путём посева на специальные питательные среды) [13, 17]; учёт количественного и качественного состава микробиоты кишечника – согласно отраслевому стандарту «Дисбактериоз кишечника. Протокол ведения больных» (ОСТ 91500.11.0004-2003). Концентрацию бактерий рассчитывали, исходя из среднего числа бактерий на грамм влажной массы кала (колониеобразующие единицы/г (КОЕ/г)). Кишечную палочку (КП; *Escherichia coli*) разделяли на варианты по ферментативной активности: КП с нормальными ферментативными свойствами (НФС) и КП с изменёнными свойствами (ИС) (слабыми ферментативными свойствами и/или с гемолитической активностью).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки межгрупповых различий для качественных переменных использовали точный критерий Фишера. При уровне $p \leq 0,05$ различия считались статистически значимыми. Для оценки силы связи между номинальными переменными использовали критерий V Крамера. Интерпретацию значений критерия V Крамера проводили следующим образом: $< 0,1$ – связь несущественная; от 0,1 до $< 0,2$ – слабая; от 0,2 до $< 0,4$ – средняя; от 0,4 до $< 0,6$ – относительно сильная; от 0,6 до $< 0,8$ – сильная; от 0,8 до 1,0 – очень сильная.

Исследование было одобрено Комитетом по биоэтической этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 6 от 21.12.2015) и проведено с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной меди-

цинской ассоциации 1964 г. (в ред. 2013 г.) и Правил клинической практики в Российской Федерации, утверждённых Приказом Минздрава РФ № 200Н от 01.04.2016. Исследование выполнено с информированного согласия подростков старше 15 лет или родителей/законных представителей детей младше 15 лет на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектр клинических симптомов со стороны кишечника у подростков основной и контрольной групп представлен в таблице 1.

Основные различия между группами касались частоты дефекаций, наличия связанных с ней болей в животе и формы стула. В группе подростков с ожирением преобладал второй тип кала, соответствующий замедленной эвакуации содержимого кишечника ($n = 7$). У одного подростка доминировал неоформленный стул, и пятеро пациентов охарактеризовали свой стул как неустойчивый. Подростки контрольной группы имели только 3-й и 4-й типы кала, соответствующие нормальному стулу.

Степень дисбиотических нарушений и состав микробиоты толстой кишки у подростков обследованных групп представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 1
СПЕКТР КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ СО СТОРОНЫ КИШЕЧНИКА У ПОДРОСТКОВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП (В АБСОЛЮТНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ)

TABLE 1
THE SPECTRUM OF CLINICAL SYMPTOMS FROM THE INTESTINES IN ADOLESCENTS OF THE EXAMINED GROUPS (IN ABSOLUTE VALUES)

Параметры	Основная группа ($n = 13$)	Контрольная группа ($n = 7$)	Уровень статистической значимости (p)
<i>Частота дефекаций (раз в день/неделю)</i>			
Стул более 3 раз в день	5	0	< 0,001
Стул менее 3 раз в неделю	8	0	
Стул 4–7 раз в неделю	0	7	
<i>Длительные дефекации</i>			
При каждом акте дефекации	3	1	0,359
Иногда, периодически	10	5	
Никогда	0	1	
<i>Натуживание при дефекации</i>			
Иногда, периодически	9	5	0,919
Никогда	4	2	
<i>Боли в животе, связанные с дефекацией</i>			
При каждом акте	1	0	< 0,001
Иногда, периодически	12	0	
Нет	0	7	
<i>Ощущение неполного опорожнения кишечника</i>			
При каждом акте	1	0	0,299
Иногда, периодически	12	6	
Нет	0	1	
<i>Тип формы стула (по Бристольской шкале)</i>			
Неустойчивый стул	5	0	< 0,001
Тип 2	7	0	
Тип 3, 4	0	7	
Тип 6	1	0	

ТАБЛИЦА 2
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТАВА
МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПОДРОСТКОВ
ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП (В АБСОЛЮТНЫХ
ЗНАЧЕНИЯХ)

TABLE 2
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE MICROBIOTA
OF THE COLON IN ADOLESCENTS OF THE EXAMINED
GROUPS (IN ABSOLUTE VALUES)

Параметры	Основная группа (n = 13)	Контрольная группа (n = 7)	Уровень статистической значимости (p)
<i>Дисбиоз кишечника и его степень</i>			
Эубиоз	2	0	0,521
1-я степень	7	7	0,051
2-я степень	4	0	0,249
<i>Представители индигенной микробиоты и УПМ* в толстой кишке</i>			
<i>Lactobacillus</i> spp. (10^7 – 10^8 КОЕ/г*)	5	3	1,000
<i>Lactobacillus</i> spp. ($> 10^8$ КОЕ/г*)	8	4	
<i>Bifidobacterium</i> spp. ($< 10^9$ КОЕ/г*)	10	7	0,521
<i>Bifidobacterium</i> spp. (10^9 – 10^{10} КОЕ/г*)	3	0	
КП с НФС ($< 10^7$ КОЕ/г*)	5	3	1,000
КП с НФС (10^7 – 10^8 КОЕ/г*)	8	4	
КП с ИС (суммарно)	8	1	0,070
<i>Enterococcus</i> spp. (10^5 – 10^8 КОЕ/г*)	5	2	1,000
УПМ сем. Enterobacteriaceae ($> 10^4$ КОЕ/г*)	6	0	0,051
<i>Clostridium</i> spp. ($< 10^5$ КОЕ/г*)	3	1	1,000

Примечание. * – титр согласно ОСТ 91500.11.0004-2003; КП с НФС – *E. coli* с нормальными ферментативными свойствами; КП с ИС – *E. coli* с изменёнными ферментативными свойствами; УПМ – условно-патогенные микроорганизмы.

При анализе данных бактериологического исследования дисбиотические нарушения выявлены у подростков в обеих группах. В основной группе преобладала первая степень дисбиоза кишечника, связанная со снижением численности индигенной флоры: бифидобактерий (до 10^6 КОЕ/г) и нормальной КП (до 10^4 КОЕ/г). Вторая степень дисбиоза толстой кишки: снижение численности бифидобактерий (до 10^6 КОЕ/г), появление штаммов КП с ИС и условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) в диагностически значимой концентрации было зарегистрировано у четырёх подростков основной группы. Эубиоз кишечника (микрoэкологическая норма) наблюдали у двух обследованных основной группы. В группе контроля не было зарегистрировано дисбиотических нарушений второй степени и эубиоза, у всех подростков наблюдали дисбиоз первой степени (снижение численности бифидобактерий до 10^6 КОЕ/г, КП с НФС до 10^5 КОЕ/г у трёх обследованных подростков), однако статистически значимых различий между группами не было.

Изменённые варианты КП регистрировали у восьми подростков основной группы. УПМ сем. Enterobacteriaceae

(суммарно) в диагностически значимой концентрации 10^4 – 10^6 КОЕ/г определяли у шести подростков основной группы. Из грамположительных бактерий в биоценозе толстой кишки у пяти подростков основной группы выделили *Enterococcus* spp., у трёх – *Clostridium* spp. (табл. 2). В контрольной группе КП с ИС и *Clostridium* spp. были определены у одного подростка, *Enterococcus* spp. – у двух, УПМ сем. Enterobacteriaceae в контрольной группе не регистрировали (табл. 2).

На следующем этапе работы был проведён анализ связи между наличием различных представителей микробиоценоза толстой кишки и клиническими симптомами ФРК (табл. 3).

Таким образом, абдоминальная боль при дефекации была связана с наличием диагностически значимой численности УПМ сем. Enterobacteriaceae (*V* Крамера = 0,480) и КП с ИС (суммарно) (*V* Крамера = 0,385). Редкие дефекации ассоциированы с наличием *Enterococcus* spp. (10^5 – 10^8 КОЕ/г) (*V* Крамера = 0,257) и УПМ сем. Enterobacteriaceae ($> 10^4$ КОЕ/г) (*V* Крамера = 0,356). Частые дефекации связаны с диагностиче-

ТАБЛИЦА 3

СИЛА СВЯЗИ МЕЖДУ ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ И НАЛИЧИЕМ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАССТРОЙСТВА КИШЕЧНИКА (ПО КРИТЕРИЮ V КРАМЕРА)

TABLE 3

THE STRENGTH OF THE RELATIONSHIP BETWEEN DIAGNOSTICALLY SIGNIFICANT CHARACTERISTICS OF THE COLON MICROBIOTA AND THE PRESENCE OF CLINICAL SYMPTOMS OF FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS (CRAMER'S V CRITERION)

Характеристика микробиоты	Абдоминальная боль, связанная с дефекацией	Клинический симптом					
		Частота дефекаций			Тип формы кала по БШФС		
		редкая	норма	частая	типы 1, 2	типы 3, 4	неустойчивый
<i>Lactobacillus</i> spp. ($< 10^8$ КОЕ/г**)	0,043	0,042	0,043	0,00	0,171	0,043	0,236
КП с НФС ($< 10^7$ КОЕ/г*)	0,043	0,042	0,00	0,043	0,171	0,043	0,236
КП с ИС, суммарно	0,385	0,042	-0,385	0,471	0,043	-0,385	0,236
УПМ сем. Enterobacteriaceae ($> 10^4$ КОЕ/г*)	0,480	0,356	-0,480	0,126	0,206	-0,480	0,378
<i>Enterococcus</i> spp. (10^5 – 10^8 КОЕ/г*)	0,099	0,257	0,099	0,182	0,121	0,099	0,182
<i>Clostridium</i> spp. ($< 10^5$ КОЕ/г*)	0,105	0,153	0,105	0,289	-0,367	0,105	0,289

Примечание. Интерпретация значений критерия V Крамера: $< 0,1$ – связь несущественная; от 0,1 до $< 0,2$ – слабая; от 0,2 до $< 0,4$ – средняя; от 0,4 до $< 0,6$ – относительно сильная; от 0,6 до $< 0,8$ – сильная; 0,8–1,0 – очень сильная; * – титр согласно ОСТ 91500.11.0004-2003; КП с НФС – *E. coli* с нормальными ферментативными свойствами; КП с ИС – *E. coli* с изменёнными ферментативными свойствами; УПМ – условно-патогенные микроорганизмы; БШФС – Бристольская шкала форм стула.

ски значимой концентрацией КП с ИС (V Крамера = 0,471) и *Clostridium* spp. (V Крамера = 0,289). Выявлено, что преобладание у подростков неустойчивого стула ассоциировано со сниженным титром лактобацилл (V Крамера = 0,236) и КП с НФС (V Крамера = 0,236), наличием КП с ИС (суммарно) (V Крамера = 0,236), УПМ сем. Enterobacteriaceae (V Крамера = 0,378) и *Clostridium* spp. (V Крамера = 0,289).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на существенный интерес к изучению роли кишечной микробиоты в патогенезе функциональных нарушений, остаётся нерешённым ряд вопросов, касающихся различий её качественного и количественного состава, а также роли в механизмах развития заболевания в зависимости от преобладания в клинической картине диареи или запора [18].

В настоящем исследовании мы выявили, что у подростков с ожирением и ФРК преобладали первая (снижение концентрации индигенных микроорганизмов) и вторая степень (снижение численности бифидобактерий, появление штаммов КП с ИС и УПМ) дисбиоза кишечника.

Следует отметить, что уменьшение содержания микроорганизмов, свойственных нормальной биоте толстой кишки (бифидо- и лактобактерий), было выявлено не только у подростков с ФРК, но и в группе контроля, однако КП с ИС и УПМ сем. Enterobacteriaceae в диагностически значимой концентрации регистрировали только в основной группе, что говорит о более глубоких дисбиотических нарушениях в биоценозе толстой кишки у подростков с ожирением [13].

Абдоминальная боль при дефекации, изменение частоты и консистенции стула у подростков с ожирением на фоне дисбиоза толстой кишки могут свидетельствовать об участии кишечной микробиоты в формировании основных клинических симптомов ФРК. Проведённый статистический анализ показал наличие связей между микробиологическими характеристиками микробиоты толстой кишки и перечисленными симптомами ФРК.

Так, было показано, что абдоминальная боль у подростков связана с наличием УПМ сем. Enterobacteriaceae ($> 10^4$ КОЕ/г) и КП с ИС. Такая ассоциация, возможно, связана со способностью энтеробактерий производить такие вещества, как аммиак и сероводород, с последующим накоплением газа в просвете кишечника. Болевой абдоминальный синдром, при повышенном количестве КП с ИС, также может быть результатом метеоризма: дисбаланс состава микрофлоры приводит к увеличению объёма газа (*E. coli* поглощает кислород [19]), образующегося в кишечнике, что приводит к растяжению его петель и натяжению брыжейки [20, 21].

Наибольшее количество микробиологических ассоциаций было определено для неустойчивого стула (чередование твёрдого и жидкого стула у одного больного). Это проявление ФРК было связано со снижением количества лактобацилл и КП с НФС, появлением КП с ИС, УПМ сем. Enterobacteriaceae и *Clostridium* spp. Объяснением данных связей может быть, во-первых, то что высокий титр энтеробактерий приводит к замедлению транзита содержимого кишечника, формируя клинический симптом в виде редких дефекаций [9, 10, 22, 23]. Во-вторых, следует учитывать, что такие микроорганизмы как КП с ИС и *Clostridium* spp. выделяют мощные энтеротоксины, которые приводят к нарушениям работы кишечника в виде диареи [24]. Кроме того, некоторые виды клостридий сти-

мулируют эндокринные клетки в кишечнике, которые выделяют медиаторы воспаления, влияющие на кишечный транзит. Нарушение иммунитета толстой кишки может приводить к расстройствам её моторики по типу ускорения [10, 21, 25]. В нашем исследовании *Clostridium* spp. были связаны с диарейным и неустойчивым типами кала и учащённой дефекацией, что подтверждает их роль в патофизиологии ФРК [26, 27]. Данные ассоциации могут быть связаны с выбросом медиаторов воспаления (фон – ожирение), что приводит к нарушению проницаемости кишечной стенки (на данном этапе может сформироваться симптом диареи). Затем происходит снижение уровня лактобацилл и КП с НФС, что может привести к запорам [27].

Возможным объяснением связи между *Enterococcus* spp. и редкими дефекациями может быть следующая цепочка патогенеза. Как известно, энтерококки способны к ферментации углеводов (которых при ожирении в организм человека попадает избыточно), при этом образуется метан, замедляющий транзит по кишечнику, что приводит к редким дефекациям и запорам [23, 28].

Таким образом, установлена связь между клиническими симптомами ФРК и дисбалансом состава кишечной микробиоты в виде уменьшения содержания микроорганизмов, свойственных нормальной биоте толстой кишки, и повышения уровня потенциальных патобионтов (в диагностически значимой концентрации). Полученные результаты могут служить обоснованием для проведения углублённых исследований, направленных на поиск ранних предикторов формирования функциональных заболеваний кишечника, ассоциированных с ожирением во взрослой когорте.

Источник финансирования

Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Иркутск).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Десятикратный рост числа детей и подростков с ожирением за последние сорок лет: новое исследование имперского колледжа в Лондоне. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/11-10-2017-tenfold-increase-in-childhood-and-adolescent-obesity-in-four-decades-new-study-by-imperial-college-london-and-who> [дата доступа: 11.11.2021].
2. Pogodina A, Romanitsa A, Rychkova L. Functional bowel disorders and obesity in children: State of the problem. *International Journal of Biomedicine*. 2020; 10(4): 316-323. doi: 10.21103/Article10(4)_RA2
3. Boulange CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Duhamel ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity,

and metabolic disease. *Genome Med*. 2016; 8(1): 42. doi: 10.1186/s13073-016-0303-2

4. Tambucci R, Quitadamo P, Ambrosi M, De Angelis P, Angelino G, Stagi S, et al. Association between obesity/overweight and functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(4): 517-520. doi: 10.1097/MPG.0000000000002208

5. Zhao L. The gut microbiota and obesity: From correlation to causality. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11(9): 639-647. doi: 10.1038/nrmicro3089

6. Погодина А.А., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные заболевания кишечника: существует ли связь? *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(2): 132-141. doi: 10.14341/omet12706

7. Немченко У.М., Савельяева М.В., Григорова Е.В., Иванова Е.И., Погодина А.В., Рычкова Л.В. Сравнение микробиологических показателей кишечника у детей с различной величиной индекса массы тела. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-1): 111-115. doi: 10.12737/article_59e85bd5a2a419.21754916

8. Shankar V, Agans R, Holmes B, Raymer M, Paliy O. Do gut microbial communities differ in pediatric IBS and health? *Gut Microbes*. 2013; 4(4): 347-352. doi: 10.4161/gmic.24827

9. Del PM, Carmagnola S, Anderloni A, Andorno S, Ballare M, Balzarini M, et al. The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44(Suppl 1): S30-S34. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181ee31c3

10. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. *Gut*. 2013; 62(1): 159-176. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302167

11. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1262-1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032

12. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Tilburg M. Functional disorders: Children and adolescents. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1456-1468. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015

13. Grigорова EV, Belkova NL, Nemchenko UM, Klimenko ES, Pogodina AV, Romanitsa AI, et al. Metasequencing of V3-V4 variable regions of 16S rRNA gene in opportunistic microbiota and gut biocenosis in obese adolescents. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 170(3): 321-325. doi: 10.1007/s10517-021-05060-3

14. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. *Болезни кишечника у детей*. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2018.

15. Kim MY, Choi SW. Dietary modulation of gut microbiota for the relief of irritable bowel syndrome. *Nutr Res Pract*. 2021; 15(4): 411-430. doi: 10.4162/nrp.2021.15.4.411

16. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32(9): 920-924. doi: 10.3109/00365529709011203

17. Меньшиков В.В. *Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. Т. 3. Клиническая микробиология*. М.: Лабора; 2009.

18. Pozuelo M, Pand S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, et al. Reduction of butyrate and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 2015; 5: 12693. doi: 10.1038/srep12693

19. Копанев Ю.А., Соколов А.Л. *Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические, клинические, микробиологические аспекты*. М.: Литагент Ридеро; 2002.

20. Летцель Х., Хергет Х.Ф. *Управление симбиозом (лечение больших дисбиозом)*; пер. с нем. М., 2009.

21. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013; 341(6150): 1241214. doi: 10.1126/science.1241214

22. Zhao Y, Yu YB. Intestinal microbiota and chronic constipation. *Springerplus*. 2016; 5(1): 1130. doi: 10.1186/s40064-016-2821-1

23. Pimentel M, Gunsalus RP, Rao SS, Zhang H. Methanogens in human health and disease. *Am J Gastroenterol Suppl*. 2012; 1: 28-33. doi: 10.1038/ajgsup.2012.6

24. Fábrega VL, Ferreira AJ, Patricio FR, Brinkley S, Skalecki IC. Cell-detaching *Escherichia coli* (CDEC) strains from children with diarrhea: Identification of a protein with toxigenic activity. *FEMS Microbiol Lett*. 2002; 217(2): 191-197. doi: 10.1016/S0378-1097(02)01071-6

25. Ivanov II, Littman DR. Segmented filamentous bacteria take the stage. *Mucosal Immunol*. 2010; 3(3): 209-212. doi: 10.1038/mi.2010.3

26. Carco C, Young W, Gearry RB, Talley NJ, McNabb WC, Roy NC. Increasing evidence that irritable bowel syndrome and functional gastrointestinal disorders have a microbial pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 468. doi: 10.3389/fcimb.2020.00468

27. Collins SM, Denou E, Verdu EF, Bercik P. The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*. 2009; 41(12): 850-853. doi: 10.1016/j.dld.2009.07.023

28. Погодина А.В., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные расстройства кишечника у детей. *Педиатр*. 2021; 12(1): 59-69. doi: 10.17816/PED12159-69

REFERENCES

1. World Health Organization. *Tenfold increase in childhood and adolescent obesity in four decades: New study by Imperial College London and WHO*. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/11-10-2017-tenfold-increase-in-childhood-and-adolescent-obesity-in-four-decades-new-study-by-imperial-college-london-and-who> [date of access: 11.11.2021].

2. Pogodina A, Romanitsa A, Rychkova L. Functional bowel disorders and obesity in children: State of the problem. *International Journal of Biomedicine*. 2020; 10(4): 316-323. doi: 10.21103/Article10(4)_RA2

3. Boulange CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*. 2016; 8(1): 42. doi: 10.1186/s13073-016-0303-2

4. Tambucci R, Quitadamo P, Ambrosi M, De Angelis P, Angelino G, Stagi S, et al. Association between obesity/overweight and functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(4): 517-520. doi: 10.1097/MPG.0000000000002208

5. Zhao L. The gut microbiota and obesity: From correlation to causality. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11(9): 639-647. doi: 10.1038/nrmicro3089

6. Pogodina AA, Romanitsa AI, Rychkova LV. Obesity and functional bowel disorders: Are they linked? *Obesity and Metabolism*. 2021; 18(2): 132-141. (In Russ.). doi: 10.14341/omet12706

7. Nemchenko UM, Savelkaeva MV, Grigorova EV, Ivanova EI, Pogodina AV, Rychkova LV. Comparison of microecological intestinal indices in children with different value of body mass index. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-1): 111-115. (In Russ.). doi: 10.12737/article_59e85bd5a2a419.21754916

8. Shankar V, Agans R, Holmes B, Raymer M, Paliy O. Do gut microbial communities differ in pediatric IBS and health? *Gut Microbes*. 2013; 4(4): 347-352. doi: 10.4161/gmic.24827

9. Del PM, Carmagnola S, Anderloni A, Andorno S, Ballare M, Balzarini M, et al. The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44(Suppl 1): S30-S34. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181ee31c3

10. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. *Gut*. 2013; 62(1): 159-176. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302167

11. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1262-1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032

12. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Tilburg M. Functional disorders: Children and adolescents. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1456-1468. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015

13. Grigorova EV, Belkova NL, Nemchenko UM, Klimenko ES, Pogodina AV, Romanitsa AI, et al. Metasequencing of V3-V4 variable regions of 16S rRNA gene in opportunistic microbiota and gut biocenosis in obese adolescents. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 170(3): 321-325. doi: 10.1007/s10517-021-05060-3

14. Belmer SV, Razumovsky AYU, Khavkin AI. *Bowel diseases in children*. Moscow: Publishing House "Medpraktika-M"; 2018. (In Russ.).

15. Kim MY, Choi SW. Dietary modulation of gut microbiota for the relief of irritable bowel syndrome. *Nutr Res Pract*. 2021; 15(4): 411-430. doi: 10.4162/nrp.2021.15.4.411

16. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32(9): 920-924. doi: 10.3109/00365529709011203

17. Menshikov VV. *Clinical laboratory research techniques: A reference guide. Vol. 3. Clinical Microbiology*. Moscow: Labora; 2009. (In Russ.).

18. Pozuelo M, Pand S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 2015; 5: 12693. doi: 10.1038/srep12693

19. Kopanev YuA, Sokolov AL. *Intestinal dysbiosis: Microbiological, immunological, clinical, microecological aspects*. Moscow: Litagent Ridero; 2002. (In Russ.).

20. Letzel H, Herget HF. *Management of symbiosis (treatment of patients with dysbiosis)*. Moscow; 2009. (In Russ.).

21. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013; 341(6150): 1241214. doi: 10.1126/science.1241214

22. Zhao Y, Yu YB. Intestinal microbiota and chronic constipation. *Springerplus*. 2016; 5(1): 1130. doi: 10.1186/s40064-016-2821-1

23. Pimentel M, Gunsalus RP, Rao SS, Zhang H. Methanogens in human health and disease. *Am J Gastroenterol Suppl*. 2012; 1: 28-33. doi: 10.1038/ajgsup.2012.6

24. Fábrega VL, Ferreira AJ, Patricio FR, Brinkley S, Skalecki IC. Cell-detaching *Escherichia coli* (CDEC) strains from children with diarrhea: Identification of a protein with toxigenic activity. *FEMS Microbiol Lett.* 2002; 217(2): 191-197. doi: 10.1016/S0378-1097(02)01071-6
25. Ivanov II, Littman DR. Segmented filamentous bacteria take the stage. *Mucosal Immunol.* 2010; 3(3): 209-212. doi: 10.1038/mi.2010.3
26. Carco C, Young W, Gearry RB, Talley NJ, McNabb WC, Roy NC. Increasing evidence that irritable bowel syndrome and functional gastrointestinal disorders have a microbial pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 468. doi: 10.3389/fcimb.2020.00468
27. Collins SM, Denou E, Verdu EF, Bercik P. The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* 2009; 41(12): 850-853. doi: 10.1016/j.dld.2009.07.023
28. Pogodina AV, Romanitsa AI, Rychkova LV. Obesity and functional bowel disorders in children. *Pediatr.* 2021; 12(1): 59-69. (In Russ.). doi: 10.17816/PED12159-69

Сведения об авторах

Романица Анастасия Игоревна – аспирант, лаборант-исследователь лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: ranzypel93@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5294-6808>

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>

Погодина Анна Валерьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: pogodina_av@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>

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>

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

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/0000-0001-7026-2522>

Григорьева 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>

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

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

Information about the authors

Anastasia I. Romanitsa – Postgraduate, Laboratory Assistant at the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: ranzypel93@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5294-6808>

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

Anna V. Pogodina – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: pogodina_av@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>

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

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

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

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

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

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>