

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Затевалов А.М.¹, Феклисова Л.В.², Целипанова Е.Е.², Лиханская Е.И.¹, Никитюк Ю.В.³, Гудова Н.В.¹, Садеков Т.Ш.¹, Миронов А.Ю.^{1,4}, Мануйлова Е.Б.⁵

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВИДОВОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИКРОБИОТЫ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК РОТОГЛОТКИ ПРИ ОЗДОРОВЛЕНИИ ШКОЛЬНИКОВ

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, г. Москва, Россия;

²ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, 129110, Москва, Россия;

³ФГБУ «Детский медицинский центр» Управления делами Президента РФ, 109012, Москва, Россия;

⁴Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Москва, Россия;

⁵АО «Эколаб», 142530, Электрогорск, Россия

Одним из факторов высокой заболеваемости респираторными инфекциями является неуклонный рост численности группы частоболеющих детей (ЧБД). Отличительной особенностью ЧБД детей являются особенности видового и количественного состава и функциональной активности микробиоты, с присутствием высоких титров условно-патогенной микрофлоры (УПМ), в том числе *Staphylococcus aureus*. Оценка динамики изменений функциональной активности, видового и количественного состава микробиоценоза является актуальной задачей.

Материал и методы. Исследована функциональная активность, видовой и количественный состав микробиоценоза ротоглотки у 63 школьников в возрасте от 8 до 15 лет, прибывших в осенне-зимний каникулярный период на 12 дней для оздоровления. Использовано культуральное исследование мазков из зева в день приезда и в день отъезда. Для оценки функциональной активности микробиоценоза сравнены концентрации короткоцепочечных жирных кислот в слюне так же двукратно в день приезда и в день отъезда, полученных газо-хроматографическим анализом слюны.

Результаты. К окончанию 12-дневного срока пребывания в санатории на фоне улучшения общего состояния и повышения физической активности, дисбиотические нарушения ротоглотки в разной степени сохранялись у всех исследуемых. Наблюдается положительная тенденция к восстановлению микрофлоры верхних дыхательных путей, но появление новых видов УПМ в мазках из ротоглотки обусловлено колонизацией микроорганизмами в период совместного пребывания. Отмечается снижение концентрации масляной кислоты в слюне школьников, что может быть связано со сменой структуры микробного сообщества.

Заключение. Рекомендовано учитывать результаты бактериологического анализа мазков с задней стенки глотки при формировании групп детей во время прохождения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: школьники; микробиота; короткоцепочечные жирные кислоты; метаболомика; математическое моделирование; золотистый стафилококк; ГЖХ; слюна; частоболеющие дети.

Для цитирования: Затевалов А.М., Феклисова Л.В., Целипанова Е.Е., Лиханская Е.И., Никитюк Ю.В., Гудова Н.В., Садеков Т.Ш., Миронов А.Ю., Мануйлова Е.Б. Динамика показателей видового и количественного состава и метаболической активности микробиоты слизистых оболочек ротоглотки при оздоровлении школьников. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (1): 37-44. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-1-37-44>

Для корреспонденции: Затевалов Александр Михайлович, гл. науч. сотр. лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний; e-mail: zatevalov@gabrich.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.12.2023

Принята к печати 15.01.2024

Опубликовано 17.01.2024

Zatevalov A.M.¹, Feklisova L.V.², Tselipanova E.E.², Likhanskaya E.I.¹, Nikityuk Yu.V.³, Gudova N.V.¹, Sadekov T.Sh.¹, Mironov A.Yu.^{1,4}, Manuylova E.B.⁵

DYNAMICS OF SPECIES AND QUANTITATIVE COMPOSITION AND METABOLIC ACTIVITY OF THE MICROBIOTA OF THE OROPHARYNGEAL MUCOSA DURING THE HEALTH IMPROVEMENT OF SCHOOLCHILDREN

¹G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia;

²GBUZ MO MONIKI them. M.F. Vladimirovsky, 129110, Moscow, Russia;

³Federal State Budgetary Institute «Children's medical center» of the Business Administration for the President of the Russian Federation, 109012, Moscow, Russia;

⁴Federal Scientific and Clinical Center for specialized types of medical care and medical technologies of the FMBA of Russia, 115682, Moscow, Russia;

⁵JSC «Ekolab», 142530, Elektrogorsk, Moscow region, Russia

It is known that one of the factors of high incidence of respiratory infections is the steady increase in the number of frequently ill children. A distinctive feature of frequently ill children is the quantitative and qualitative composition and functional activity of the microbiota, with the presence of large titers of opportunistic microflora, including Staphylococcus aureus. Assessment of the dynamics of changes in functional activity and the quantitative and qualitative composition of microbiocenosis is an urgent task, which is the subject of this article.

Material and methods. We studied the functional activity and qualitative and quantitative composition of the microbiocenosis of the oropharynx in 63 schoolchildren aged 8 to 15 years who arrived in the autumn-winter vacation period for 12 days for recovery. We used bacteriological examination of throat swabs on the day of arrival and on the day of departure. To assess the functional activity of microbiocenosis, the concentrations of short-chain fatty acids in saliva were also compared twice on the day of arrival and on the day of departure, obtained by gas chromatographic analysis of saliva.

Results. According to the results of the study, it was noted that by the end of the 12-day period of stay in the sanatorium, dysbiotic disorders of the oropharynx remained in all the subjects. There is a positive trend towards the restoration of the microflora of the upper respiratory tract, but the appearance of new opportunistic microorganisms in smears from the oropharynx is due to the exchange of microorganisms during the period of joint stay. There is a decrease in the concentration of butyric acid in the saliva of schoolchildren, which may be associated with a change in the structure of the microbial community.

Conclusion. It is recommended to take into account the results of bacteriological analysis of smears from the posterior pharyngeal wall when forming groups of children during the passage of preventive measures.

Key words: pupils; microbiota; short chain fatty acids; metabolomics; math modeling; Staphylococcus aureus; GLC; saliva; frequently ill children.

For citation: Zatevalov A.M., Feklisova L.V., Tselipanova E.E., Likhanskaya E.I., Nikityuk Yu.V., Gudova N.V., Sadykov T.Sh., Mironov A.Yu., Manuylova E.B. Dynamics of species and quantitative composition and metabolic activity of the microbiota of the oropharyngeal mucosa during the health improvement of schoolchildren. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (1): 37-44. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-1-37-44>

For correspondence: Zatevalov Alexander Mikhaylovich, Chief Researcher, Laboratory for Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases; e-mail: zatevalov@gabrich.ru

Information about authors:

Zatevalov A.M., <https://orcid.org/0000-0002-1460-4361>;
Feklisova L.V., <https://orcid.org/0000-0003-3375-1874>;
Tselipanova E.E., <https://orcid.org/0000-0002-0586-8402>;
Likhanskaya E.I., <https://orcid.org/0000-0001-5149-4782>;
Gudova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-9579-1102>;
Nikityuk Yu.V., <https://orcid.org/0009-0004-6777-4307>;
Sadekov T. Sh., <https://orcid.org/0000-0001-5337-0054>;
Mironov A. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;
Manuylova E.B., <https://orcid.org/0000-0002-4189-0455>.

Acknowledgment. The work was carried out within the framework of the industry program of Rospotrebnadzor.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 04.12.2023
Accepted 15.01.2024
Published 17.01.2024

Введение. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются ведущей причиной заболеваемости во всем мире и представляют приоритетную социально-экономическую проблему здравоохранения [1,2]. В России ежегодно регистрируется более 40 миллионов случаев ОРВИ¹. Значительно чаще болеют дети, особенно из организованных коллективов, высокая восприимчивость которых обусловлена не только многочисленностью возбудителей, вызывающих заболевания, нестойкостью и типоспецифичностью иммунитета и отсутствием массовой специфической профилактики, но и особенностями функционирования иммунной системы, а именно недостаточностью неспецифических факторов защиты и иммунологической реактивности [3-5], что, несомненно, вызывает сложности профилактики и лечения ОРВИ у детей дошкольного и школьного возраста.

Исследования последних лет показали, что микробиологические нарушения являются важной причиной повторной заболеваемости ОРВИ у детей. Микробиота, обеспечивая колонизационную резистентность организма, принимает активное участие в формировании иммунитета и поддержании его в состоянии адекватного ответа на последующее инфицирование [6,7]. При неблагоприятных воздействиях на организм страдает в первую очередь нормальная микробиота, снижается популяционный уровень симбиотных бактерий, при этом условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) получают селективные преимущества.

Дисбиоз всё чаще рассматривается в качестве важной составляющей патогенеза многочисленных заболеваний и патологических состояний как у детей, так и у взрослого населения, перечень которых постоянно расширяется [8,9]. Исследование дисбиотических нарушений, на современном этапе изучения микробиоты, является неполным без учёта особенностей функциональной активности микрофлоры. Метаболиты микрофлоры выполняют не только диагностическую функцию, но и являются

1.О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2023.

важной составляющей колонизационной резистентности индигенной микрофлоры, выполняют ряд важных функций включая обеспечение энергией колоноцитов и других клеток организма [10,11].

Актуальность изучения микробиоты и её влияния на здоровье организма не вызывают сомнений, результаты исследований необходимы для дальнейшей тактики ведения и оздоровления часто и длительно болеющих детей.

Цель: изучить динамику изменений состава и метаболической активности микробиоты ротоглотки в период оздоровления школьников в санатории.

Материал и методы. Клинико-лабораторное исследование выполнено у 63 школьников, находившихся в подмосковном санатории, из отдалённых Северо-Восточных регионов страны.

Возраст детей от 8 до 15 лет ($11,4 \pm 0,5$), прибывших в осенне-зимний каникулярный период на 12 дней для оздоровления. Гендерные отличия не учитывались.

По анамнестическим данным учитывалась соматическая патология, отражённая в направляющей документации, к которой относятся заболевания опорно-двигательного аппарата, глаз, нервно-психические нарушения, реже пищеварительной и эндокринной системы. При осмотре детей в начале заезда особое внимание уделено поражению верхних дыхательных путей. Отмечено, что за предшествующий год 38% поступивших, болели от 2 до 5 раз (преимущественно 2-3 раза) острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ). Лечение эпизодов ОРЗ проводили амбулаторно без применения антибиотиков и госпитализации в стационар. В результате осмотра ЛОР-врачом в день прибытия в санаторий и учёте направляющих медицинских документов у 31,7% детей диагностированы следующие хронические заболевания: тонзиллит, фарингит, аденоидит, отит, гайморит, смещение носовой перегородки.

В рамках профилактических мероприятий все школьники получали однотипный комплекс оздоровительных мероприятий: соблюдение режима дня, питания, ЛФК (лечебная физическая культура), водные процедуры, выполнение назначений узких специалистов; при ЛОР-патологии - местное лечение: лазер-терапия, КУФ (короткие ультрафиолетовые волны), массаж, физиотерапия аппаратом «Пари Синус» (компрессорный небулайзер) с октанесектом или фурациллином, орошение, полоскание зева, в единичных случаях применяли лизобакт, грамидин, гексорал. Социальные контакты и общение между детьми происходило на территории и в помещениях санатория, в течение дня при культурно-массовых мероприятиях, предусмотренных программой пребывания.

Контроль состояния здоровья проводился ежедневно во время врачебного осмотра. Термометрия проводилась ежедневно. Двукратно в день прибытия и день выезда из санатория проводили взятие мазка со слизистых оболочек зева, взятие слюны (метод плеванья, без ошелачивания). При проведении клинико-лабораторных исследований оформляли письменное информированное согласие родственников на участие в исследовании.

Микробиологическое исследование мазков со слизистой оболочки зева включало транспортировку образцов в лабораторию в течение менее чем 72 часов в транспортной среде AMIES с углем, с соблюдением температурного режима, количественное определение

выделенных микроорганизмов посевом на плотные селективные питательные среды и идентификация микроорганизмов по фенотипическим признакам: морфологическим, тинкториальным, культуральным, ферментативным свойствам.

Биохимическое исследование слюны проводилось на газо-жидкостном хроматографе методом прямого ввода, подкисленного супернатанта слюны, в испаритель хроматографа. Для определения концентраций короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в слюне в хроматографе использовали капиллярную колонку диаметром 0,3 мм, длиной 30 метров с неподвижной фазой FFPA. Анализ проводился в изотермическом режиме термостата при 150 °C, с регистрацией сигнала на пламенно-ионизационном детекторе [12,13]. Для расчёта концентраций КЖК использован метод внутреннего стандарта с α, α -диметилмасляной кислотой. Пробоподготовка включала подкисление образца слюны 0,1 Н водным раствором HCl, осаждение белка 60% водным раствором HClO₄, с последующим центрифугированием при 6 тыс. об/мин в течение 10 минут. Расчёт концентраций проведён с помощью программы, предоставленной производителем хроматографа производителя «Кристалл 5000.2» (Хроматэк, Россия), по соотношению высот пиков компонентов, идентифицированных по времени удержания, и высоты пика стандарта [14,15].

Методом газо-жидкостной хроматографии в слюне определяли концентрации монокарбоновых жирных кислот в гомологическом ряду от 2 до 6 атомов углерода: уксусная, пропионовая, масляная, валериановая, капроновая кислоты и изоформы масляной, валериановой, капроновой кислот. Для оценки функциональной активности микробиоценоза ротоглотки использована суммарная концентрация компонентов КЖК; соотношения, характеризующие количество и состав представителей анаэробных и аэробных бактерий (структурный индекс) и протеолитическую активность (индекс изоокислот) микробиоты по соотношению суммы концентраций изомасляной, изовалериановой, изокапроновой кислот к сумме концентраций масляной, валериановой, капроновой кислот). С целью нивелировать высокую дисперсию значений концентраций КЖК в слюне, связанную с различной активностью слюнных желез, использованы концентрации, рассчитанные по отношению к общей сумме КЖК в слюне, то есть относительные концентрации КЖК в слюне.

Статистические методы. Использованы методы простой описательной статистики. Характеристика выборок генеральной совокупности проводилась с помощью медианы и интерквартильного разброса $Me [Q_1-Q_3]$, для оценки статистической значимости их различий использован критерий непараметрической статистики для связанных выборок W-критерий Вилкоксона. Корреляционные связи и их статистическую значимость устанавливали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Статистическую значимость частот встречаемости определяли по критерию согласия Пирсона (χ^2) [16,17]. Уровень статистической значимости для всех расчётов, используемых в работе, принимался 95 % ($p < 0,05$).

Результаты. При первичном культуральном исследовании ротоглоточных проб (мазок со слизистых оболочек нёбных дужек и задней стенки глотки) *Staphy-*

Staphylococcus aureus отмечен как доминирующий микроорганизм с наибольшей интенсивностью обсеменённости. *S. aureus*, в титре от 10^2 до 10^7 КОЕ/мл обнаружен у 69,8 % школьников и в титре 10^6 - 10^7 КОЕ/мл - у 36,3 % школьников. У 88,1 % школьников *S. aureus* обладал чувствительностью к широкому спектру антибиотиков: азитромицин, амоксициллин (с клавулановой кислотой),

доксициклин, клиндамицин, линкозамид, моксифлоксацин, тетрациклин, цефтаксим, ципрофлоксацин. Антибиотикорезистентность к одному из вышеперечисленных препаратов определялась в единичных случаях.

В 45,4% *S. aureus* обнаружен в ассоциации с другими микроорганизмами - *Streptococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Candida* spp. (рис. 1).

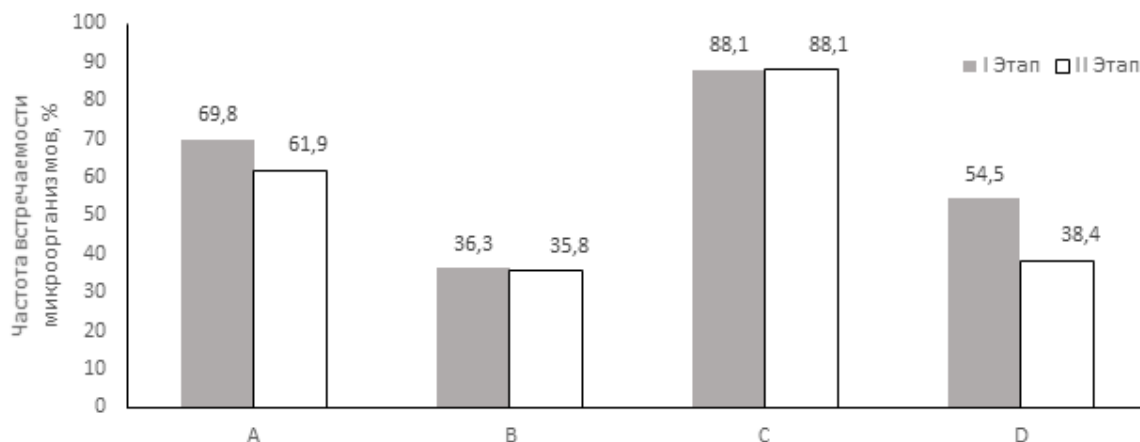


Рис. 1. Встречаемость *S. aureus* в различной интенсивности обсеменённости при проведении оздоровления.

А - частота встречаемости *S. aureus* в титре 10^2 - 10^7 КОЕ/г; В - частота встречаемости *S. aureus* в титре 10^5 - 10^7 КОЕ/г; С - частота встречаемости *S. aureus*, обладающего чувствительностью к широкому спектру антибиотиков; D - частота встречаемости *S. aureus* в монокультуре.

На рис. 1 показано, что изменения частоты встречаемости на I и II этапе не имеет статистических различий в исследуемых подгруппах. Отмечается тенденция к снижению частоты встречаемости *S. aureus* и снижению частоты встречаемости *S. aureus*, обладающего чувствительностью к широкому спектру антибиотиков.

Микробиологическое исследование мазков показало, что у 26,9 % школьников выделены *Streptococcus*

spp., представляющие ассоциации *S. viridans* и *S. pyogenes* в 11,1% и *S. pneumoniae* в 12,6% и *S. agalactiae* в 3,1%.

Частота встречаемости в первичном анализе *Escherichia coli* отмечена у 3,1% школьников, *Candida albicans* в титре от 10^2 до 10^5 КОЕ/г у 9,5% школьников. *Candida albicans* в титре 10^5 КОЕ/г обнаружена только у одного школьника (рис. 2).

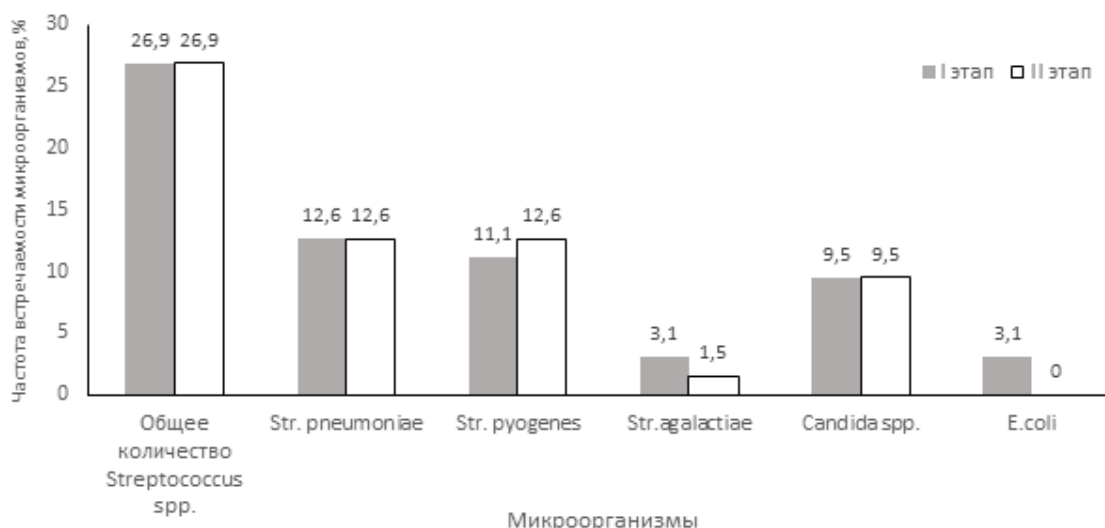


Рис. 2. Содержание стрептококков (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*), грибов (*Candida albicans*) и энтеробактерий на I и II этапах.

На рис. 2 показано, что изменения частот встречаемости на I и II этапе не имеет статистических различий в исследуемых подгруппах.

Отмеченные тенденции обнаружены у школьников в отсутствии острого воспаления верхних дыхательных путей при удовлетворительном состоянии, что позволяет их расценить как дисбиотические нарушения слизистых оболочек ротоглотки.

При повторном анализе (на 12-й день) определена положительная тенденция к восстановлению микрофлоры слизистых оболочек ротоглотки. Частота встречаемости *S. aureus* снизилась (61,9%), несмотря на то, что он преобладал в микрофлоре. Не появились штаммы с резистентностью к антибиотикам, клинические изоляты сохраняли прежнюю чувствительность (88,1%). Сократилось число обнаружений *S. aureus* до 35,8% с высоким содержанием (10^5 - 10^7), ассоциаций со стрептококками, монокультур (38,4%), не выделялись энтеробактерии (см. рис. 1 и 2).

Candida albicans обнаружена в I и II анализе в одинаковом количестве (7,9%). При повторном исследовании чаще определялось снижение титра (до 10^1 с 10^4). Аналогичная ситуация отмечена у школьников с ассоциацией со стрептококками.

Дополнительная информация отмечена при проведении попарного (поперечного) анализа ротоглоточных проб. При одинаковом числе школьников, у которых обнаружены *C. albicans*. При I и II исследовании (9,5%), отсутствие во II анализе обнаружено в 6,3% и соответственно в 6,3% увеличение во II анализе у иных проб.

Сходная ситуация определена в отношении сравнительных показателей стрептококков при I и II исследовании. Появились при втором исследовании *S. pyogenes* (6,3%) и *S. pneumoniae* (1,5%), а не определились соответственно 3,1% и 6,3%.

По отношению к *S. aureus* определена большая стабильность в сдвигах. Снижение титра и без динамики определены соответственно в 44,6% и в

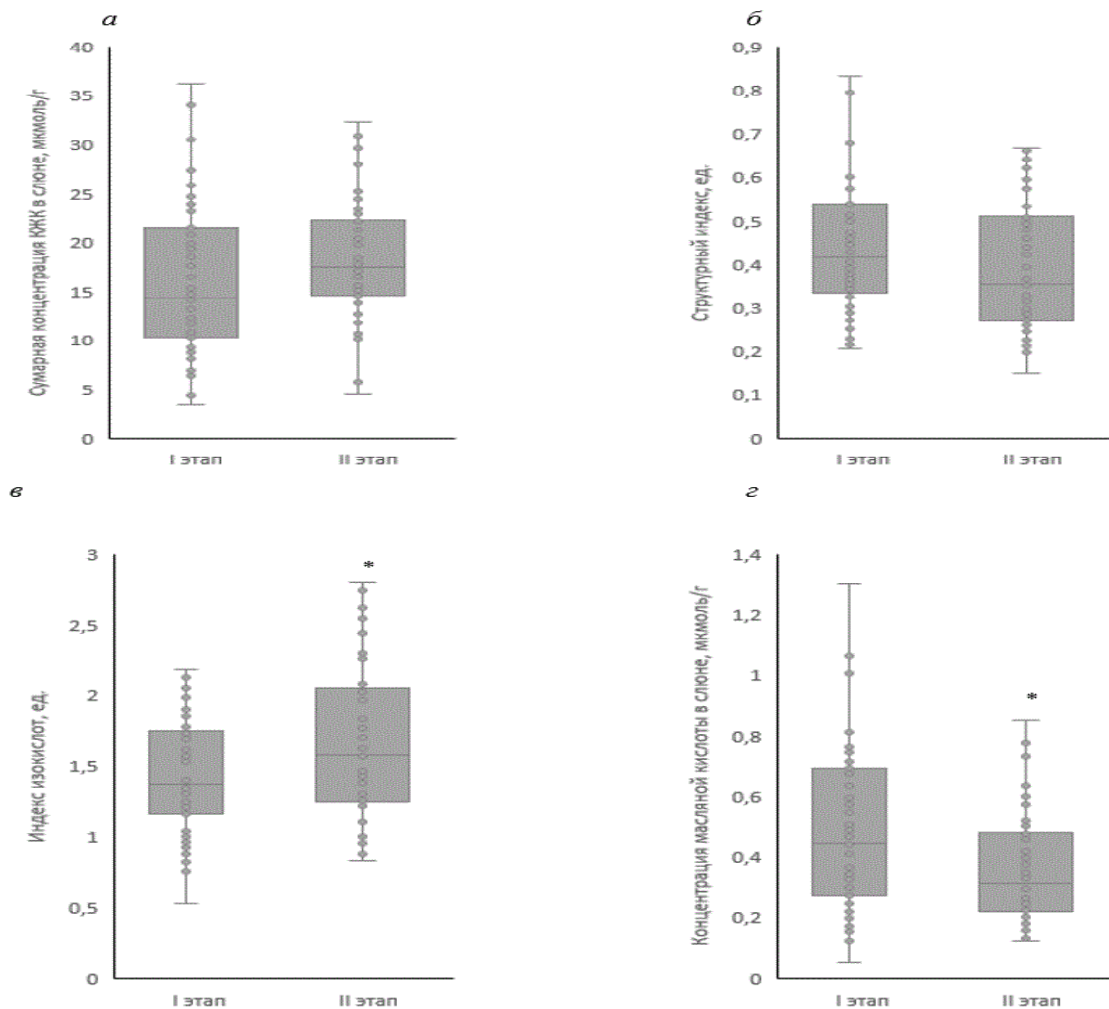


Рис. 3. Динамика значений функциональной активности микробиоценоза ротоглотки у школьников в период прохождения профилактики повторных респираторных инфекций. а - суммарная концентрация КЖК в слюне; б - структурный индекс; в - индекс изокислот; г - концентрация масляной кислоты в слюне.

* - отмечены статистически значимые различия между I и II этапом исследования, рассчитанные по W - критерию Вилкоксона, $p < 0,05$.

11,1%, в том числе не обнаружены при повторном анализе у 20,6%.

Повышение титра отмечено у 7,9% (на 1-2 порядка) и появление *S. aureus*, у кого ранее (в первом анализе) не было в 12,6%, преимущественно в титрах от 10^1 до 10^4 .

Оценка функциональной активности микробиоценоза ротоглотки проводилась по критериям, рассчитанным с помощью концентраций КЖК в слюне школьников на I и II этапе исследования. Динамика функциональной активно-

сти микробиоценоза ротоглотки представлена на рис. 3.

На рис. 3 показано, что в исследуемой группе школьников после прохождения профилактических мероприятий отмечается статистически значимое увеличение индекса изокислот и снижение концентрации масляной кислоты в результате оценки по критерию Вилкоксона для связанных выборок. Для оценки направленности изменений сравним динамику встречаемости значений критериев функциональной активности, которые ниже референсных значений (рис. 4).

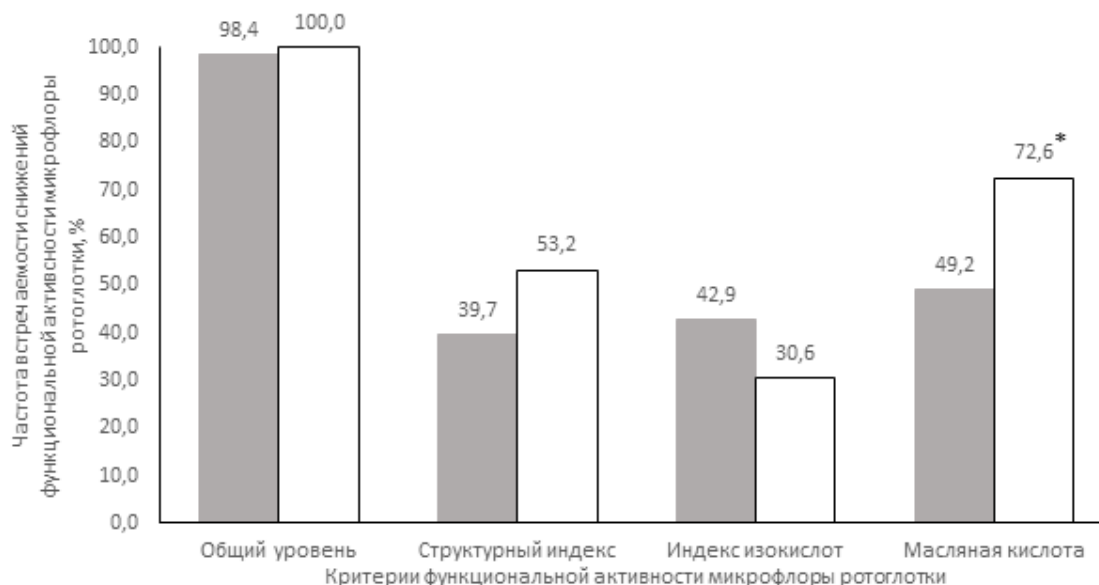


Рис. 4. Динамика частот встречаемости пониженных критериев функциональной активности микробиоценоза ротоглотки у школьников в период прохождения профилактики повторных респираторных инфекций.

* - отмечены статистически значимые различия между I и II этапом исследования, рассчитанные по критерию согласия Пирсона, χ^2 .

На рис. 4 показано, что у школьников за время прохождения профилактических мероприятий снижается уровень масляной кислоты в слюне с 0,45 до 0,31 мкмоль/г (в 1,42 раза). Снижение уровня масляной кислоты ниже референсных значений отмечается у 72,6% школьников на II этапе исследования, против 49,2% на I этапе.

Хотя дисбиотические нарушения к окончанию 12-дневного оздоровления сохранялись у большинства школьников, отмечается положительная тенденция к восстановлению микрофлоры верхних дыхательных путей. Появление УПМ в мазках с задней стенки глотки обусловлено колонизацией микроорганизмами в период совместного пребывания, происходившего на фоне тенденции к снижению массивного обсеменения *S. aureus* (резидентное носительство), частичного исчезновения *S. pneumoniae*, *S. agalactae*, реже *S. pyogenes*. Отмеченное снижение концентрации масляной кислоты в слюне, которая связана с обеспечением колонизационной резистентности индигенной микрофлоры может быть связано со сменой структуры микробного сообщества. Несомненно, такие факторы влияния на микробиоценоз ротоглотки как обмен штаммами УПМ в коллективе, исключая грамотрицательные виды, физиотерапевтические мероприятия, смена режима питания и распорядка дня не могли не повлиять на состав и функциональную

активность микробиоценоза ротоглотки.

Заключение. Исследования микробиоценоза ротоглотки у детей, проходивших 12-дневный курс профилактических мероприятий показали, что в результате объединения детей в организованный коллектив, при проведении культурно-массовых мероприятий, других мероприятий, предполагающих увеличение взаимных контактов, в том числе через предметы повседневного обихода, происходит взаимное влияние микробиоценозов ротоглотки детей в организованном коллективе.

Обнаружение *S. aureus* даже в высоких титрах (10^5 - 10^7 КОЕ/г), и его обнаружение во II анализе к окончанию 12-дневного срока пребывания, в отсутствие воспалительного процесса не требует применения антибиотиков. Снижение количества УПМ у одних пациентов, сочетается с появлением этих видов УПМ у других пациентов, что не приводит к статистически значимому снижению общего титра УПМ в группе.

В результате перестройки структуры микробиоценоза снижается уровень масляной кислоты, что влияет на снижение колонизационной резистентности индигенной микрофлоры и делает более доступным колонизацию биотопов организма УПМ. Решить эту проблему можно при учёте результатов микробиологического анализа при формировании групп детей, проживающих

в одном помещении.

Результаты микробиологического и биохимического анализов микрофлоры ротоглотки указывают на высокий процент показателей отличных от нормы. Регистрируется потребность частоболеющих детей в оздоровлении и профилактике ОРЗ. Отсутствие статистически значимых изменений при сохранении тенденции к улучшению состояния микробиоценоза указывает на потребность в постоянном мониторинге и регулярном повторении оздоровительных мероприятий для категории частоболеющие дети.

Для снижения отрицательного влияния на состояние микробиоценоза ротоглотки при увеличении социальных контактов между детьми в период прохождения профилактических мероприятий требуется более тщательный учёт наличия ОРЗ у пациентов при формировании групп.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 8 с.м. REFERENCES)

2. Семененко Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И., Ноздрачева А.В., Симонова Е.Г., Тутельян А.В., Углева С.В., Кузин С.Н. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022; 21(4): 4-15.
3. Геппе Н.А., Козлова Л.В., Горелов А.В., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Абдрахманова С.Т. и др. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство Москва: МедКом-Про; 2018. ISBN 978-5-9500978-0-5.
4. Курдюкова Т.И., Красноручкая О.Н. Изменения микробиоты орофарингеальной зоны и кишечника у детей с рекуррентными респираторными инфекциями. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(4): 269-70.
5. Колосова Н.Г., Максимов М. Л. Оптимизация терапии острых респираторных. *Российский медицинский журнал*. 2016; 24(26): 1743-6.
6. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. Роль микробиоценозов и врождённого иммунитета в мукозальных защитных реакциях и развитии воспаления. *Физиология и патология иммунной системы*. 2013; 17(4): 3-10.
7. Каложин О.В. Возможности использования пробиотиков для укрепления противoinфекционной защиты в свете иммуногемостатической роли микробиоты. *Эффективная фармакотерапия*, 2013; 27(2): 12-25.
9. Целипанова Е.Е., Фекусисова Л.В., Савицкая Н.А., Русанова. Е.В., Новожилова Л.Н., Матвиевская Н.С. Микробиоценоз. слизистых оболочек верхних и нижних дыхательных путей и кишечника, коррекция при использовании аципола в лечении. больных острой респираторной патологией. *Журнал. Биопрепараты*. 2008; 2(30):22-5.
10. Горелов А.В., Захарова И.Н., Хавкин А.И., Кафарская Л.И., Усенко Д.В., Бельмер С.В. и др. Резолюция Совета экспертов «Дисбиоз. Ближайшие и отдалённые последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков». *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(1):213-21. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-213-221.
11. Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Алёшкин А.В., Несвижский Ю.В. и др. Микробиоценозы и здоровье человека. М.: Издательство «Династия»; 2015. ISBN 978-5-98125-099-6.
12. Затевалов А.М., Селькова Е.П., Алёшкин А.В., Афанасьев С.С., Воропаева Е.А. Дифференциальная клинико-лабораторная диагностика острых респираторных заболеваний методами математического моделирования по состоянию микробиоценоза ротоглотки. *МедиАль*. 2016; 1(18):36.
13. Затевалов А.М., Радугина Н.В., Жиленкова О.Г., Миронов А.Ю., Мехтиев Э.Р.О. Применение газовой хроматографии-масс-спектрометрии и математического моделирования для диагностики кандидозного кольпита. *Проблемы медицинской миколо-*

- гии*. 2019; 21(2): 69.
14. Миронов А. Ю. Газовая хроматография и масс-спектрометрия в диагностике анаэробов. *Альманах клинической медицины*. 2012; 26:45-51.
15. Затевалов А.М., Селькова Е.П., Афанасьев С.С., Алёшкин А.В., Миронов А.Ю., Гусарова М.П., Гудова Н.В. Оценка степени микробиологических нарушений микрофлоры ротоглотки и кишечника с помощью методов математического моделирования. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(2): 117-21.
16. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-МЕДИА; 2013.
17. Боровиков В.П. Боровиков И.П. STATISTICA: Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филинь; 1998.

REFERENCES

1. Branche A.R., Saiman L., Walsh E.E., Falsey A.R., Sieling W.D., Greendyke W. et al. Incidence of respiratory syncytial virus infection among hospitalized adults, 2017-2020. *Clin. Infect. Dis.* 2022 Mar; 23; 74(6):1004-11. DOI: 10.1093/cid/ciab595.
2. Semenenko T.A., Akimkin V.G., Burceva E.I., Nozdracheva A.V., Simonova E.G., Tutel'yan A.V., Ugleva S.V., Kuzin S.N. Features of the epidemic situation for acute respiratory viral infections taking into account the pandemic spread of COVID-19. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2022; 21(4): 4-15. (in Russian)
3. Gepe N.A., Kozlova L.V., Gorelov A.V., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Abdrakhmanova S.T. et al. Acute respiratory tract infections in children. Diagnosis, treatment, prevention: Clinical Guidelines. Moscow: MedKom-Pro; 2018. ISBN 978-5-9500978-0-5. (in Russian)
4. Kurdyukova T.I., Krasnoruckaya O.N. Changes in the microbiota of the oropharyngeal zone and intestines in children with recurrent respiratory infections. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2022; 25(4): 269-70. (in Russian)
5. Kolosova N.G., Maksimov M. L. Optimization of therapy of acute respiratory. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 24(26): 1743-6. (in Russian)
6. Karaulov A.V., Afanas'ev S.S., Aleshkin V.A. The role of microbiocenoses and innate immunity in mucosal protective reactions and the development of inflammation. *Fiziologiya i patologiya immunnoy sistemy*. 2013; 17(4): 3-10. (in Russian)
7. Kalyuzhin O.V. Possibilities of using probiotics to strengthen anti-infective protection in the light of the immunogemostatic role of the microbiota. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2013; 27(2): 12-25. (in Russian)
8. Budden K. F., Gellatly S. L., Wood D. L., Cooper M. A., Morrison M., Hugenholtz P., Hansbro P. M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017 Jan; 15(1):55-63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142.
9. Tselipanova E.E., Feklisova L.V., Savitskaya N.A., Rusanova. E.V., Novozhilova L.N., Matvievskaya N.S. Microbiocenosis. mucous membranes of the upper and lower respiratory tract and intestines, correction when using acipol in treatment. patients with acute respiratory pathology. *Zhurnal. Biopreparaty*. 2008; 2(30):22-5. (in Russian)
10. Gorelov A.V., Zakharova I.N., Havkin A.I., Kafarskaya L.I., Usenko D.V., Bel'mer S.V. et al. Resolution of the Council of Experts "Dysbiosis. Immediate and long-term consequences of microbiome disorders and options for their correction with the help of probiotics". *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17(1):213-21. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-213-221. (in Russian)
11. Aleshkin V.A., Afanas'ev S.S., Karaulov A.V., Voropaeva E.A., Afanas'ev M.S., Aleshkin A.V., Nesvizhskiy Yu.V. et al. Microbiocenoses and human health. Moscow: Izdatel'stvo Dinastiya; 2015. ISBN 978-5-98125-099-6. (in Russian)
12. Zatevalov A.M., Sel'kova E.P., Alyoshkin A.V., Afanas'ev S.S., Voropaeva E.A. Differential clinical and laboratory diagnostics of acute respiratory diseases by mathematical modeling methods based on the state of microbiocenosis of the oropharynx. *MediAl'*. 2016; 1(18): 36. (in Russian)
13. Zatevalov A.M., Radugina N.V., Zhilenkova O.G., Mironov A.Yu., Mekhtiev E.R.O. Application of gas chromatography-mass spectrom-

- etry and mathematical modeling for the diagnosis of candida colpitis. *Problemy meditsinskoj mikologii*. 2019; 21(2): 69. (in Russian)
14. Mironov A. Yu. Gas chromatography and mass spectrometry in the diagnosis of anaerobes. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2012; 26: 45-51. (in Russian)
 15. Zatevalov A.M., Sel'kova E.P., Afanas'ev S.S., Aleshkin A.V., Mironov A.Yu., Gusarova M.P., Gudova N.V. Assessment of the degree of microbiological disorders of the microflora of the oropharynx and intestines using mathematical modeling methods. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(2): 117-21. (in Russian)
 16. Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package. Moscow: Geotar-Media; 2013. (in Russian)
 17. Borovikov V.P., Borovikov I.P. STATISTICA: Statistical analysis and data processing in Windows. Moscow: Filin; 1998. (in Russian)