

Метаболомный подход к оценке эффективности лечения младенческих колик пробиотиком *Lactobacillus reuteri* LR92 у детей, находящихся на грудном вскармливании

В.П. Новикова^{1✉}, novikova-vp@mail.ru, Д.М. Магамедова¹, Е.А. Кукес², О.С. Янковская¹, С.С. Чуков¹, Е.С. Мыслинчук¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Московская областная детская клиническая травматолого-ортопедическая больница; 107113, Россия, Москва, Поперечный просек, д. 3

Резюме

Введение. Симптомы младенческих колик максимально проявляются на шестой неделе жизни и прекращаются самостоятельно после 4–6-месячного возраста, что позволяет считать их доброкачественным, самоизлечивающимся состоянием. Необходимость лечения колик обусловлена негативным влиянием на семью чрезмерного плача младенца и наличием отдаленных последствий у колик. Доказана эффективность бактерий *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 у детей, находящихся на естественном вскармливании. Возрастает интерес к исследованию штамма LR92, однако механизм его действия не изучен.

Цель. Оценить влияние и безопасность приема пробиотика Максилак® Бэби капли (*Lactobacillus reuteri* LR92) на выраженность младенческих колик и динамику продукции микробных метаболитов и нейропептидов кишечной микробиотой у детей на грудном вскармливании.

Материалы и методы. Проведено клиническое пострегистрационное открытое наблюдательное проспективное одноцентровое исследование с минимальной интервенцией и группой сравнения: 38 детей в возрасте от 1 до 5 мес., находящихся на грудном вскармливании с диагнозом «младенческие колики». Пациенты были рандомизированы на две группы: основная группа (17 детей) получала пробиотик Максилак® Бэби, капли для приема внутрь, группа сравнения (21 детей) не получала пробиотиков. Исследование метаболома мочи проведено методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) с использованием современного хроматографического оборудования.

Результаты. У детей с коликами выявлены значимые изменения метаболома мочи, отражающие нарушения кишечной абсорбции, энергетического метаболизма и микробиоценоза. На фоне приема пробиотика отмечено полное купирование колик к 14-му дню у 100% детей основной группы (в группе сравнения только у 20%); снижение содержания в моче короткоцепочечных жирных кислот; изменение уровней нейромедиаторов; отсутствие побочных эффектов.

Выводы. Пробиотик Максилак® Бэби продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в лечении младенческих колик, что подтверждено клиническими и метаболомными исследованиями. Механизм действия связан с нормализацией микробиоценоза, метаболических процессов и нейромедиаторного статуса.

Ключевые слова: младенческие колики, *Lactobacillus reuteri* LR92, метаболом, короткоцепочечные жирные кислоты, органические кислоты в моче, газовая хроматография – масс-спектрометрия

Для цитирования: Новикова ВП, Магамедова ДМ, Кукес ЕА, Янковская ОС, Чуков СС, Мыслинчук ЕС. Метаболомный подход к оценке эффективности лечения младенческих колик пробиотиком *Lactobacillus reuteri* LR92 у детей, находящихся на грудном вскармливании. *Медицинский совет*. 2025;19(19). <https://doi.org/10.21518/ms2025-402>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolomic approach to evaluating the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* LR92 probiotic treatment for infantile colic in breastfed children

Valeriya P. Novikova^{1✉}, novikova-vp@mail.ru, Dinara M. Magamedova¹, Evgeniia A. Kukes², Olga S. Yankovskaya¹, Serafim S. Chukov¹, Ekaterina S. Myslinchuk¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg; 194100, Russia

² Moscow Regional Children's Clinical Traumatological and Orthopedic Hospital; 3, Poperechny Prosek St., Moscow, 107113, Russia

Abstract

Introduction. Symptoms typically peak around the sixth week of life and resolve spontaneously by 4–6 months of age, which is why colic is generally considered a benign and self-limiting condition. The need for treatment arises from the negative impact of excessive crying on the infant's family, as well as the potential long-term consequences of colic. The effectiveness

of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in breastfed infants has been demonstrated. Recently, there has been growing interest in the LR92 strain; however, its mechanism of action remains unclear.

Aim. To study the urine metabolome in 1–4 month-old breastfed infants receiving *Lactobacillus reuteri* LR92 probiotic (Maxilac® Baby drops) for the treatment of infantile colic, identify probable mechanisms of action of this probiotic, and assess its safety.

Materials and methods. A clinical post-registration open observational prospective single-center study with minimal intervention and a comparison group was conducted: 38 children aged 1 to 5 months who were breastfed and diagnosed with infantile colic. Patients were divided into two groups: the main group (17 children) received Maxilac® Baby probiotic drops for oral administration, the comparison group (21 children) did not receive probiotics. Urine metabolome analysis was performed using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) with modern chromatographic equipment.

Results and discussion. Children with colic showed significant changes in urine metabolome, reflecting impaired intestinal absorption, energy metabolism, and microbiocenosis. Following treatment with probiotic, complete resolution of colic by day 14 was observed in 100% of children in the main group (compared to only 20% in the comparison group); decreased urine content of short-chain fatty acids; changes in neurotransmitter levels indicating suppression of excitatory and stimulation of inhibitory neurotransmitters; absence of side effects.

Conclusions. Maxilac® Baby probiotic demonstrated high efficacy and safety in treating infantile colic, confirmed by clinical and metabolomic studies. The mechanism of action is associated with normalization of microbiocenosis, metabolic processes, and neurotransmitter status.

Keywords: infantile colic, *Lactobacillus reuteri* LR92, metabolome, short-chain fatty acids, organic acids in urine, gas chromatography-mass spectrometry

For citation: Novikova OS, Magamedova DM, Kukes EA, Yankovskaya OS, Chukov SS, Myslinchuk ES. Metabolomic approach to evaluating the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* LR92 probiotic treatment for infantile colic in breastfed children. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19). (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-402>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно многочисленным исследованиям, частота колик составляет от 2 до 73% [1–4]. Согласно Римским критериям IV колики включают все нижеперечисленное: младенец в возрасте до 5 мес. на момент начала и окончания симптомов; повторяющиеся и продолжительные периоды плача, беспокойства или раздражительности, о которой сообщают лица, осуществляющие уход, возникающие без очевидной причины и которые не могут быть предотвращены или устранены лицами, осуществляющими уход; отсутствие признаков задержки развития, лихорадки или болезни с клиническими признаками, т. е. красных флагов или симптомов тревоги [5]. Симптомы тревоги, свидетельствующие о наличии органических заболеваний, включают лихорадку, упорные срыгивания, в т. ч. с приступами кашля, плоскую весовую кривую, появление слизи и крови в стуле, пассивное напряжение брюшной стенки, отказ от еды, вздутие живота, наличие симптомов атопического дерматита и других признаков атопии, упорные запоры [5].

Симптомы колик достигают пика примерно на шестой неделе жизни, а прекращаются естественным образом после 4–6-месячного возраста [6], что позволяет считать их доброкачественным, самоизлечивающимся состоянием.

Необходимость лечения этого состояния обусловлена негативным влиянием чрезмерного плача на семью младенца и наличием у них отдаленных последствий, таких как мигрень, нарушение сна и поведения, гиперактивность, снижение интеллекта и когнитивные расстройства, нарушение пищевого поведения, атопические заболевания и функциональные заболевания ЖКТ [6–8].

Для подбора адекватной терапии необходимо знание патогенеза колик. Считается, что он многофакторный, однако в последние годы большое значение придают

нарушению кишечной микробиоты у младенцев [9–12]. Установлено, что за счет существования оси «кишечная микробиота – мозг» бактерии оказывают как местные, так и центральные эффекты на восприятие боли и возбудимость [13, 14]. Микробиота кишечника и мозг взаимодействуют друг с другом различными способами, в т. ч. через продукты метаболизма самой микробиоты – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), нейропептиды и другие метаболиты [15–18]. Свойства КЦЖК в отношении различных органов и систем организма достаточно хорошо изучены.

КЦЖК, в частности бутират, ацетат и пропионат, служат основным источником энергии для колоноцитов [19]. Бутират способствует поддержанию целостности эпителиального барьера, стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток, а также регулирует экспрессию белков плотных контактов (tightjunctions) [20]. Это важно для предотвращения транслокации патогенов и поддержания нормальной проницаемости кишечника. КЦЖК также оказывают противовоспалительный эффект, модулируя выработку цитокинов, в т. ч. снижая продукцию провоспалительных факторов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) [21]. Механизм этого эффекта включает ингибирование активности ядерного фактора NF-κB, ключевого регулятора воспалительного ответа [21].

КЦЖК влияют на моторную функцию кишечника путем активации специфических рецепторов на энтероэндокринных клетках, что способствует высвобождению гормонов, регулирующих перистальтику (например, серотонин, пептид YY) [20]. Это обеспечивает более эффективное продвижение химуса и поддержание нормального ритма опорожнения кишечника. Кроме этого, КЦЖК играют ключевую роль во взаимодействии оси «кишечник – мозг»

(gut – brainaxis), участвуя в модуляции нейроэндокринных и нейровоспалительных процессов [22]. Пропионат и ацетат могут проникать в системный кровоток и, преодолевая гематоэнцефалический барьер, оказывать влияние на нейрональные сети [23], воздействовать на синтез и высвобождение таких нейромедиаторов, как серотонин, дофамин и γ -аминомасляная кислота (ГАМК). Это происходит как через прямое влияние на клетки энтероэндокринной системы в кишечнике, так и опосредованно через изменения в составе микробиоты [24].

Благодаря снижению уровня провоспалительных цитокинов и участию в регуляции барьерных функций КЦЖК могут оказывать защитное действие на нервную систему. Такие эффекты особенно значимы при воспалительных и нейродегенеративных патологиях, где ключевую роль играет хроническое воспаление [21, 22]. В то же время метаболомные исследования у детей при младенческих коликах единичны. Предполагается, что механизм влияния КЦЖК на младенческие колики связан с регулированием синтеза ряда нейромедиаторов и сигнальных молекул, влияющих на моторику и висцеральную чувствительность [2]. При недостатке КЦЖК или их дисбалансе может возникать нарушение перистальтики и повышенная чувствительность к боли, что способствует возникновению характерных симптомов колик [25].

Оценку продукции КЖК и нейропептидов можно проводить в разных субстратах; их уровень в моче отражает не только кишечную абсорбцию и нарушения энергетического метаболизма, но и активность работы кишечной микробиоты. Протеом мочи менее сложный, чем протеом сыворотки крови и тканей, содержит гораздо большее количество низкомолекулярных метаболитов, и их концентрация в моче выше, чем в сыворотке крови или тканях. Моча напрямую отражает пищевой и микробный метаболизм [26]. Однако метаболом мочи при коликах ранее не изучался.

Одной из ведущих стратегий лечения колик является назначение пробиотиков, в первую очередь бактерий *Lactobacillus reuteri* [27–30]. Факторы, обуславливающие эффекты *L. reuteri*, хорошо изучены, это устойчивость колоний *L. reuteri* к низким значениям pH и солям желчи; способность *L. reuteri* прикрепляться к муцину, кишечному эпителию и к эпителиальным клеткам кишечника; производство метаболитов, оказывающих антимикробное и иммуномодулирующее действие, самым изученным из которых является реутерин, ингибирующий широкий спектр микроорганизмов, в основном грамотрицательных бактерий, в то время как сами штаммы *L. reuteri* проявляют к нему выраженную устойчивость. Некоторые штаммы *L. reuteri*, помимо реутерина, продуцируют и другие антимикробные вещества: молочную кислоту, уксусную кислоту, этанол, реутерициклин, благодаря чему *L. reuteri* эффективен против различных бактериальных инфекций желудочно-кишечного тракта: *Helicobacter pylori*, *E. coli*, *Clostridium difficile* и сальмонелла. За счет метаболитов, имеющих противовирусные свойства, *L. reuteri* эффективен против пневмовирусов, цирковирусов, ротавирусов, вирусов Коксаки и папилломавирусов.

Кроме того, имеются сообщения, что *L. reuteri* также останавливает рост и убивает различные виды *Candida*; некоторые штаммы *L. reuteri* подавляют продукцию ряда провоспалительных цитокинов, влияют на различные иммунные клетки, участвуют в синтезе фолатов и гамма-аминомасляной кислоты, одного из важнейших тормозящих нейромедиаторов (ГАМК), что обуславливает влияние микроорганизма на висцеральную чувствительность [28]. F. Savino et al. в 2018 г. показали, что *L. reuteri* DSM17938 снижает восприятие боли двумя путями: через переходный рецепторный потенциал ваниллоидный канал 1, влияя на калийзависимую активность кальциевых каналов и снижение вызванных капсаицином и растяжением потенциалов действия спинномозговых нервов [31]. В работе I. Hojsak 2019 г. при использовании этого же штамма выявлено снижение уровня фекального кальпротектина на фоне лечения [32].

По данным В. Новиковой, у детей, получавших *L. reuteri* DSM17938, на фоне снижения уровня *Bacillus megaterium*, *Bacteroides fragilis* и *Prevotella ruminicola* отмечалось снижение уровня зонулина [28]. Таким образом, количественные и качественные изменения состава микроорганизмов трансформируют уровень КЦЖК и других кишечных метаболитов, приводя к срыву адаптации, развитию воспаления в слизистой оболочке кишечника. В процессе воспаления усиливается проницаемость слизистой оболочки кишки, что ассоциируется с активацией иммунокомпетентных клеток, высвобождением активных молекул и провоспалительных цитокинов, экспрессией toll-like-рецепторов на чувствительных нейронах энтеральной нервной системы спинного мозга, а также возникновением феномена висцеральной гипералгезии. Данный феномен обусловлен, с одной стороны, сформированной ноцицептивной системой, с другой – незрелостью антиноцицептивных, нейрогуморальных механизмов. И до тех пор, пока ингибирующая система не придет в равновесие с возбуждающей, ребенок будет сохранять повышенную чувствительность на любые, порой даже безобидные раздражители.

Следует отметить, что эффекты различных штаммов *L. reuteri* специфичны. Международные согласительные документы рекомендуют назначение бактерий *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 [27–30], причем доказана эффективность этих бактерий только у детей, находящихся на естественном вскармливании. Однако в литературе можно встретить информацию и о других штаммах. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с участием 145 здоровых беременных женщин было установлено, что пренатальный прием матерью пробиотика LR92 в течение последних 4 нед. беременности может предотвратить возникновение и уменьшить тяжесть течения колик у детей. У детей, рожденных от матерей, получавших плацебо, вероятность возникновения младенческих колик была в 2,4 раза выше, чем у детей, рожденных от матерей из группы приема *L. reuteri* LR92 DSM 26866 (95% доверительный интервал 1,18–4,73). Степень тяжести колик была значительно ниже в группе детей, чьи матери получали *L. reuteri* LR92 ($p = 0,01$) [29]. Следовательно, есть

основание предполагать, что *LR92*, являясь естественными микроорганизмами, которые в норме присутствуют в желудочно-кишечном тракте и которые изначально были выделены из грудного молока, будут позитивно влиять на разрешение младенческих колик.

Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) рекомендуют использование пробиотика *Lactobacillus reuteri LR92* (капли Максилак® Бэби) для лечения функциональных заболеваний ЖКТ у младенцев [33]. Пробиотический продукт Максилак® Бэби содержит в своем составе штамм бактерий, имеющий статус QPS («Квалифицированная презумпция безопасности»), что является гарантией соответствия европейским стандартам безопасности пробиотиков. Пробиотический продукт Максилак® Бэби, содержащий бактерии штамма *Lactobacillus reuteri LR92*, не изучался ранее с позиций оценки динамики уровней ключевых метаболитов, связанных с функционированием оси «микробиота – мозг». Однако оценка терапевтической активности этого пробиотика при коликах и динамики дисбиоза и нейропептидного статуса на фоне его применения актуальны. Ведущей гипотезой исследования является предположение, что изменение уровней отдельных метаболитов будет отражать, как механизм патогенеза развития колик, так и эффективность работы пробиотического продукта Максилак® Бэби.

Цель – оценка влияния и безопасности приема пробиотика Максилак® Бэби капли (*Lactobacillus reuteri LR92*) на выраженность младенческих колик и динамику продукции микробных метаболитов и нейропептидов кишечной микробиотой у детей на грудном вскармливании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проверки выдвинутой гипотезы проведено клиническое пострегистрационное открытое наблюдательное проспективное одноцентровое исследование с минимальной интервенцией и группой сравнения. Исследование проводилось с 10.2023 по 05.2024 г. Перед началом исследования было получено документально оформленное одобрение от локального этического комитета ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (выписка из Протокола заседания ЛЭК ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России №31/02 от 18 октября 2023 г.) Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, заложенными в Хельсинкской декларации; все родители или законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании. Всего клиническое наблюдение было проведено у 38 детей в возрасте от 1 до 5 мес. (18 мальчиков и 20 девочек; средний возраст 1,7 мес. [1,00; 2,50]), находящихся на грудном вскармливании (до введения прикорма) с диагнозом «младенческие колики». Спонсором исследования явилась ООО «Бинно-фарм Групп».

Критерии включения: дети от 1 до 5 мес., находящиеся на грудном вскармливании (до введения прикорма), с диагнозом «младенческие колики» согласно критериям

Римского консенсуса по диагностике и лечению функциональных нарушений органов пищеварения у детей (Rome IV G4 2016 г.) [5], чьи родители подписали информированное согласие об участии в исследовании.

Критерии невключения: наличие следующих признаков: отягощенный семейный анамнез по воспалительным заболеваниям кишечника, упорный крик с изменением тональности, гастроинтестинальное кровотечение, повторяющаяся рвота, низкий темп набора и (или) потеря массы тела, замедление линейного роста, необъяснимая лихорадка, Также исключались прием антибиотиков минимум за 1 мес. до начала исследования и в течение всего исследования, прием иных про- и пребиотиков, а также препаратов, обладающих пребиотической активностью (лактолоза) минимум за 1 мес. до начала исследования и в течение всего исследования, искусственное вскармливание, получение прикорма.

В исследовании пациенты были разделены на группы: 1-я – 17 детей, получающих Максилак® Бэби, капли для приема внутрь, по 8 капель 1 раз в сутки, что соответствует 1 млрд КОЕ в течение 4 нед.; 2-я – 21 ребенок, не получавший никаких пробиотиков в течение 1 мес. Матерям детей в 2-й группе давали рекомендации по уходу, кормлению, позиционированию, использованию белого шума и массажа, нормализации внутрисемейных и детско-материнских отношений согласно алгоритму ведения колик [34].

Пациенты включались в группы по мере обращения к врачу за консультацией, после сбора анамнеза, клинического осмотра, постановки диагноза. Пациент, подписавший информированное согласие, включался в исследование по принципу «два пациента в 1-ю и следующие два в 2-ю группу». При сборе анамнеза использовался опросник матери. Он заполнялся врачом и содержал вопросы о наличии соматической патологии матери, токсикозов в анамнезе, патологических родов, отягощенного акушерского анамнеза матери, аллергического анамнеза матери и отца, сведения о раннем докорме искусственной смесью в роддоме и о приверженности матери к соблюдению диеты кормящей и правильного поведения во время кормления. Клинический осмотр у всех детей осуществлялся в первый день наблюдения и на 30 + 1 день по стандартной методике. Ежедневно родители детей обеих групп отмечали длительность плача в часах и частоту пробуждений ночью в дневнике наблюдения. Оценка влияния капель для приема внутрь Максилак Бэби на продукцию микробных метаболитов и нейропептидов кишечной микробиотой проведена у 11 младенцев 1-й группы в сравнении с 10 младенцами 2-й группы.

Сбор мочи у всех детей 1–2-й групп осуществлялся в первый день наблюдения и на 30 + 1 день. Порцию разовой мочи объемом не менее 5 мл собирали в пластиковый контейнер с крышкой и для хранения помещали в морозильную камеру с температурой -20 °С. Пробоподготовка состояла из прогрева биоматериала до 36,6 °С, экстракции, упаривания в вакууме и последующей дериватизации. Анализы проводили методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрическим

детектированием, пламенно-ионизационным детектированием. Исследование проводили на газовом хроматографе Agilent 7820A с одноквадрупольным масс-спектрометром 5975, на газовом хроматографе ThermoTrace 1310 с пламенно-ионизационным детектором.

Хроматографическое разделение определяемых веществ осуществляли на колонках HP-5MS (15 м × 0,32 мм × 2,5 мкм; Agilent, США), HP-5MS (30 м × 0,32 мм × 2,5 мкм; Agilent, США). Использовались оборудование и реактивы: стандарты органических кислот, метоксиламин, этилацетат, пиридин (Acros Organics, Бельгия), сульфат натрия («Химмед», Россия), соляная кислота («Химмед», Россия), дериватизирующий реагент N-tert-Butyldimethylsilyl-N-methyltrifluoroacetamide с 1%-ным tert-Butyldimethylchlorosilane (TBDMA) (Sigma Aldrich, Германия), водяная баня (Memmert, Германия), концентратор (Erppendorf, Германия), мультипланшетный шейкер (bioSan, Латвия), центрифуга (Erppendorf, Германия), термостат электрический суховоздушный (Binder, Германия). Расчет полученных результатов выполняли с помощью программного обеспечения Mass Hunter (Agilent, США), Thermo Xcalibur (Thermo Fisher Scientific, США). Исследование проводили в ООО «Хромсистемс Лаб» (Москва).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастно-половая характеристика обследованных детей в обеих группах была сопоставима (табл. 1). В то же время в начале исследования масса тела у детей 1-й группы была значительно ниже, чем у детей группы сравнения. Мы

считаем данные различия случайными, обусловленными малыми размерами выборки.

Большинство анамнестических факторов в обеих группах не имели значимых различий, однако в 1-й группе ранний докорм искусственной смесью в роддоме был выявлен значимо чаще, чем у детей 2-й группы (рис. 1).

Клиническая картина колик в обеих группах не имела значимых различий. Длительность плача в часах у всех детей была более 3 ч, частота пробуждений ночью 3–4 раза. Самым частым симптомом было вздутие живота, почти у половины отмечалась флатуленция, у четверти детей отмечены срыгивания, что свидетельствует о перекресте функциональных расстройств в данной группе младенцев. Данные представлены на рис. 2.

Как следует из рис. 2, длительность плача в 1-й была больше, а число пробуждений ночью меньше, чем в группе контроля. По остальным признакам различий не найдено.

Нами изучен уровень органических кислот и нейропептидов в моче у детей с коликами в обеих группах.

В табл. 2 представлены КЦЖК, органические кислоты, аминокислоты и другие продукты метаболизма микробиоты в моче у детей с коликами, значимо различающиеся в 1–2-й группах.

Как следует из табл. 2, уровень всех метаболитов, кроме миндальной и фенилглиоксиловой (бензоилмуравьиная) кислоты, был выше в 1-й группе в сравнении с 2-й. В 2-й группе уровень бензойной (драциловой) кислоты оказался выше, а уровень ТМАО и метилиантарной кислоты был ниже.

Данные различия согласуются с большей частотой плача у детей 1-й группы (большей интенсивности колик), что, вероятно, связано с различным состоянием микробиоценоза, у детей двух групп, различающихся по массе тела, при наличии сенсibilизации к белку коровьего молока (раннее введение смеси в роддоме). Известно, что эти факторы связаны с модификацией микробиома.

Известно, что ТМА продуцируется кишечными бактериями в результате ферментативного разложения некоторых пищевых компонентов, богатых холином, лецитином и L-карнитином, которые содержатся в продуктах животного происхождения, в т. ч. молоке. На синтез ТМА оказывают влияние бактерии, такие как *Clostridia* и *Desulfovibrio* [35]. По новейшим данным, обнаруживается также связь между высоким уровнем циркулирующего

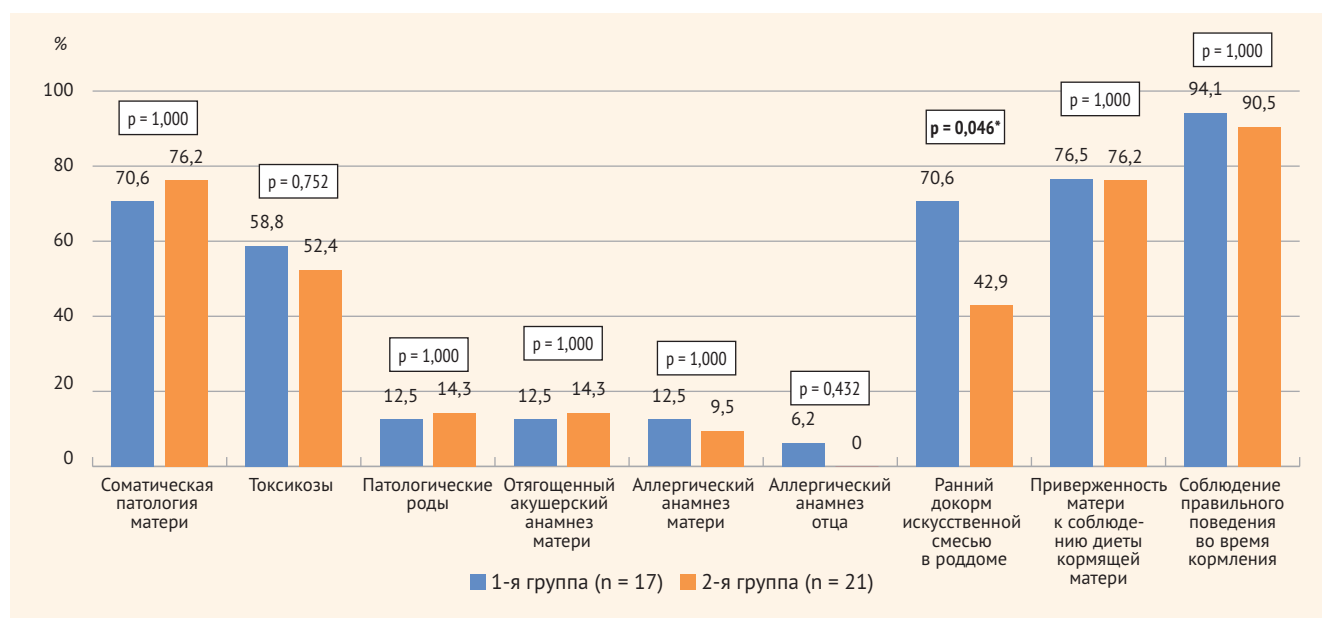
● **Таблица 1.** Возрастно-половая характеристика обследованных детей

● **Table 1.** Age and sex characteristics of the examined patients

Признак	1-я группа (n = 17)		2-я группа (n = 21)	p
Пол, абс. (%)	м	7 (41,2%)	11 (52,4%)	0,532
	ж	10 (58,8%)	10 (47,6%)	
Возраст, мес., Me [IQR]	2,00 [2,00; 2,50]		1,50 [1,00; 2,50]	0,094
Масса тела (г)	4 513,82 (634,02)		5 251,00 (1 030,38)	0,014*

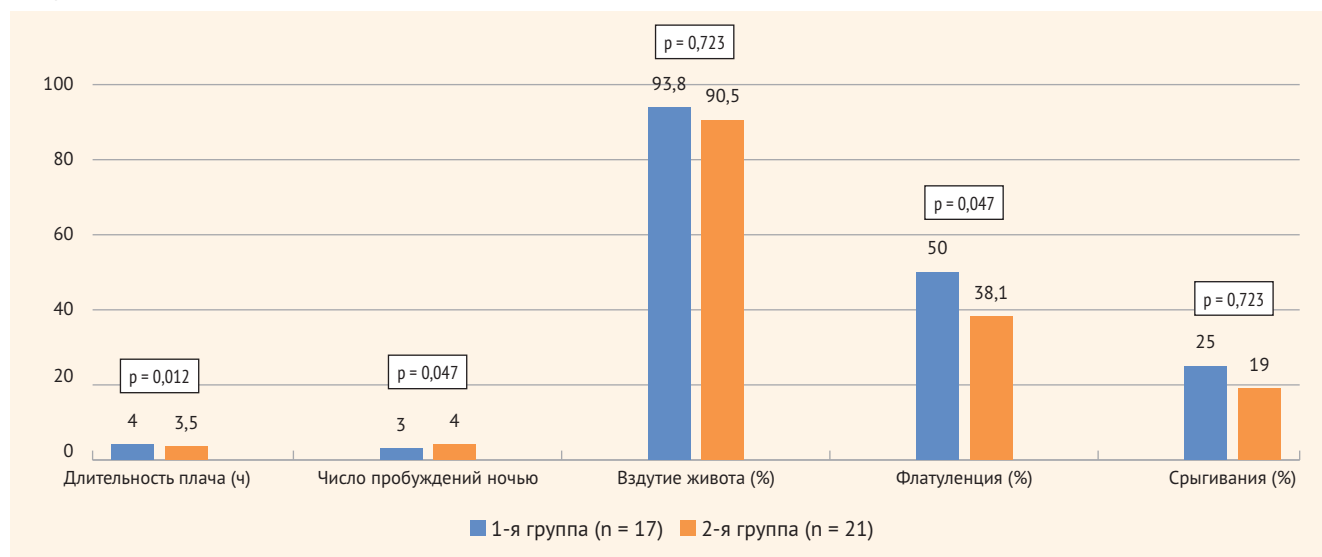
* Различия статистически значимы.

● **Рисунок 1.** Анамнестические факторы в обследованных группах
 ● **Figure 1.** Anamnestic factors in the examined groups



* Различия статистически значимы.

● **Рисунок 2.** Клиническая картина колик у обследованных детей*
 ● **Figure 2.** Clinical presentation of infantile colic in the examined children*



* До начала приема Максилак® Бэби.

ТМА и повышенным риском возникновения хронического воспаления, нарушения гематоэнцефалического барьера, что может играть роль в патогенезе колик [36]. Исходно более высокие уровни ТМА в 1-й группе могут говорить об избыточном бактериальном росте у детей этой группы, избыточной активности бактерий кишечника, метаболизирующих холин, карнитин, лецитин или бетаин.

После всасывания ТМА поступает в печень, где окисляется до ТМАО с помощью ферментов флавиноидсодержащей монооксигеназы. Повышенный уровень ТМАО может стимулировать воспалительные процессы, способствовать образованию пенных клеток и нарушать функцию эндотелия, что связано с повышенным риском

сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [35]. В 1-й группе, где колики были более интенсивными, уровень ТМАО так же был повышен, как и ТМА.

Уровни ТМА и ТМАО при коликах описываются нами впервые.

Пропионовая кислота относится к КЦЖК, это одна из основных КЦЖК, образуемых в ЖКТ. Является продуктом метаболизма полисахаридов пищевых волокон. Регулирует метаболизм глюкозы и липидов, повышает резистентность к инсулину, уменьшает воспаление. Бактерии-продуценты: *Veillonella*, *Propionibacterium*, *Arachnia*, *Anaerovibrio*. Помимо основных известных функций (участие в глюконеогенезе, а также в регуляции

● **Таблица 2.** Короткоцепочечные жирные кислоты, органические кислоты, аминокислоты и другие продукты метаболизма микробиома в моче у детей с коликами, имеющие значимые различия в изучаемых группах

● **Table 2.** Short-chain fatty acids, organic acids, amino acids, and other microbiome metabolites in the urine of children with infantile colic, which show significant differences between the study groups

Признак	1-я группа (n = 11)	2-я группа (n = 10)	p
	Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
Триметиламин (ТМА)	0,422 (0,194–0,804)	0,097 (0,061–0,169)	0,011*
Триметиламин-N-оксид (ТМАО)	14,526 (8,031–64,285)	5,094 (3,106–5,497)	0,009*
Уксусная (ацетат, C2)	275,918 (183,316–394,118)	133,498 (95,177–173,051)	0,007*
Пропионовая (пропионат, C3)	17 911,194 (10 999,324–33 257,707)	7 012,158 (5 766,184–11 585,279)	0,011*
Масляная (бутират, C4)	3 928,751 (2 421,216–4 464,822)	1 143,230 (843,788–1 430,406)	0,001*
Валериановая (валерат, C5)	234,910 (157,684–390,293)	114,888 (106,689–164,190)	0,011*
Капроновая (капроат, C6)	1 171,774 (638,962–1 706,724)	498,164 (373,995–688,375)	0,014*
Гептановая (C7)	271,083 (135,214–349,476)	75,940 (36,370–100,618)	0,003*
Метилмасляная 1	1 094,297 (792,264–1 808,216)	771,074 (305,022–1 010,540)	0,041*
Аспарагиновая (Asp)	14,450 (5,870–28,040)	4,090 (1,847–6,870)	0,035*
Гамма-аминомасляная (gAbu)	5,020 (4,390–8,420)	2,593 (1,790–3,205)	0,003*
Альфа-аминомасляная (Abu)	4,776 (2,780–14,245)	1,737 (1,502–2,520)	0,014*
Изолейцин (Ile)	48,012 (11,570–64,679)	9,592 (5,053–13,964)	0,017*
Трикарбаллиловая	4,095 (2,514–11,971)	0,867 (0,482–1,667)	0,029*
Изовалерилглицин	0,914 (0,522–1,284)	0,317 (0,193–0,512)	0,014*
Фенилглиоксиловая	0,224 (0,137–0,233)	0,101 (0,079–0,138)	0,029*
Миндальная (ммоль/л)	0,0000946843 (0,0000000000–0010000000)	0,0010000000 (0,0010000000–0010000000)	0,018*
3-гидроксиизовалериановая	16,226 (9,134–24,717)	5,675 (2,646–7,261)	0,017*
Ксантуреновая	1,228 (0,820–2,477)	0,607 (0,557–0,937)	0,029*
3-гидроксимасляная	3,124 (2,231–4,556)	1,565 (1,411–2,639)	0,049*
N-ацетил-L-аспартиковая (N-ацетил-L-аспартат)	27,761 ± 12,032 (19,678–35,844)	16,567 ± 5,148 (12,884–20,249)	0,014*
пара-метилгиппуровая	0,507 (0,329–0,738)	0,096 (0,054–0,189)	0,005*
3-индолилуксусная (гетероауксин)	7,607 (6,020–10,073)	2,257 (2,004–3,463)	< 0,001*
Ацетоуксусная (ацетоацетат)	0,018 (0,014–0,023)	0,012 (0,008–0,012)	0,009*
Глутаровая (пентандиовая)	4,242 (2,433–7,976)	1,506 (0,968–2,223)	0,014*
Глицериновая	11,433 (4,863–26,302)	3,361 (2,526–4,138)	0,007*
Миндальная (фенилгликолевая)	0,297 (0,255–0,362)	0,211 (0,161–0,273)	0,045*
Метилгиппуровые кислоты, сум.	1,387 (0,846–1,574)	0,514 (0,400–0,749)	0,005*
Фенилглиоксиловая (бензоилмуравьиная) (ммоль/л)	0,0000511011 (0,0000000000–0005475523)	0,0010000000 (0,0010000000–0,0010000000)	0,004*

* Различия статистически значимы.

метаболических процессов и липидного обмена в печени), пропионовая кислота ингибирует развитие патогенов в кишечнике, устраняя дисбиотические изменения в микробиоте, что, как известно, благотворно влияет на все органы и системы человеческого организма. Кроме того, пропионовая кислота обнаруживается в периферической

крови и, как предполагается, оказывает непосредственное влияние на гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [37]. Повышение ее уровня может лежать в основе повышенного возбуждения младенцев.

Валериановая кислота в кишечнике человека образуется в первую очередь в результате анаэробного

метаболизма микроорганизмов в толстой кишке. В частности, валериановую кислоту продуцируют бактерии родов *Clostridium* и *Megasphaera*. Она также относится к КЦЖК. Увеличение или уменьшение концентраций кислот, продуцируемых микрофлорой, четко соотносится с типом моторно-эвакуаторных расстройств кишечника [36]. Валериановая кислота стимулирует моторику средней и дистальной части толстой кишки. Полагают, что пропульсивное действие КЖК реализуется посредством воздействия на хеморецепторы, нервное сплетение кишечника, а также за счет непосредственной стимуляции гладкомышечных клеток.

Капроновая кислота (капроат, C6) также относится к КЦЖК; бактериями-продуцентами являются *Butyrivibrio*, *Clostridium*. Бактерии, вырабатывающие капроновую кислоту, могут вырабатывать путем микробной ферментации с использованием этанола, уксусной кислоты, глюкозы [38].

Короткоцепочные жирные кислоты – это основные метаболиты, вырабатываемые в тонкой и толстой кишке кишечными микробами в результате бактериальной ферментации пищевых волокон и резистентного крахмала [39]. Они оказывают широкий спектр действий на организм: противовоспалительные, иммунорегуляторные, жиросжигательные, антидиабетические, противораковые, сердечно-сосудистые, гепатопротекторные и нейропротекторные эффекты [39–42]. Хотя большинство исследований показали, что КЦЖК приносят пользу для здоровья, несколько работ показали, что некоторые из них могут быть бесполезными или давать побочные эффекты при некоторых состояниях и их биоактивность может зависеть от состояния здоровья хозяев, их возраста. Из-за различий в типах и концентрациях КЦЖК, а также состояния здоровья хозяев некоторые из них могут проявлять двусторонний эффект [39]. У младенцев с коликами уровень КЦЖК ранее не изучался.

Фосфосерин является продуктом метаболизма серина по гликолитическому пути. Биологическая роль фосфосерина (Pse) заключается в том, что он участвует в высвобождении нейромедиаторов и их синтезе, а также способствует снижению производства кортизона [43]. Повышение уровня нейромедиаторов может играть роль в генезе младенческих колик. Цитруллин (cit) – один из наиболее значимых потенциальных биомаркеров для выявления воспаления слизистой оболочки кишечника [44].

Цитруллин – это аминокислота, продуцируемая преимущественно энтероцитами тонкой кишки. Он синтезируется в энтероците из глутамина и высвобождается в кровоток в виде маскированной формы аргинина, чтобы обойти потребление аргинина печенью, и превращается обратно в аргинин в почках. В действительности цитруллин является промежуточным продуктом метаболизма аминокислот. При воспалении слизистой оболочки кишечника масса энтероцитов значительно уменьшается и уровень цитруллина уменьшается тоже, что позволяет считать цитруллин биомаркером массы энтероцитов и, следовательно, абсорбционной способности кишечника [45]. Повышение уровня цитруллина у младенцев с коликами

может сопровождаться повышением абсорбции в кишечнике, что может играть роль в патогенезе колик.

Более высокое содержание щавелевой кислоты (оксалата) может быть связано с деятельностью аэробной микробиоты кишечника. Кишечная микробиота способствует расщеплению полисахаридов с образованием гексоз, которые окисляются до щавелевой кислоты. Важную роль в нарушении обмена щавелевой кислоты играет снижение количества колоний бактерий *Oxalobacter formigenes* в желудочно-кишечном тракте, которые расщепляют около 50,0% экзогенного оксалата, таким образом, регулируя его уровень в плазме. Отсутствие *Oxalobacter formigenes* в кишечнике или уменьшение их способствует повышению доступности оксалата для абсорбции и повышению его концентрации в крови и моче [46]. Изменение метаболизма щавелевой кислоты наблюдается при воспалительных процессах в кишечнике, расстройстве моторики и кровоснабжения, дисбактериозе, энзимной недостаточности, целиакии.

Повышенный уровень в моче 3-гидроксиизовалериановой кислоты, являющейся маркером метаболизма разветвленных аминокислот, описан при целиакии и воспалительных заболеваниях кишечника у взрослых больных [47]. Возможно, повышенный уровень в моче 3-гидроксиизовалериановой кислоты имеет в основе воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника.

Бензойная (драциловая) кислота относится к бактериальным маркерам дисбиоза кишечника, и повышение ее уровня свидетельствует о избыточной активности микробиоты. Метилантарная кислота (пиротартаровая кислота) не связана с заболеваниями кишечника, но ее определение входит в анализ на органические кислоты, который может указывать на отклонения в обмене веществ, в т. ч. вследствие дисбактериоза кишечника. Метилантарная кислота является маркером достаточности витаминов B2, B5 и вспомогательного окисления бутирата (масляной кислоты). Также она входит в список бактериальных маркеров дисбиоза кишечника вместе с другими кислотами, такими как пара-гидроксифенилпировиноградная, гомогентизиновая и др. [47]. Причины понижения уровня метилантарной кислоты при коликах не изучены.

Подводя итог изучению метаболизма при коликах, следует отметить, что у детей с разной интенсивностью колик нами выявлены значимые изменения метаболома мочи, отражающие кишечную абсорбцию, нарушения энергетического метаболизма и микробиоценоза кишечника.

В табл. 3 представлены значимые корреляционные связи между уровнем метаболитов в моче и длительностью плача и числом пробуждений ночью у всех детей в начале исследования.

Из табл. 3 следует, что с точки зрения метаболизма длительность плача при коликах и частота пробуждений ночью не являются сопряженными симптомами; они обусловлены действием разных факторов. Поэтому частота пробуждений ночью не может, по нашему мнению, быть включена в критерии диагностики колик.

На фоне лечения пробиотиком длительность плача значительно снижалась к 14-му дню ($3,1 \pm 0,4$ ч в начале

● **Таблица 3.** Корреляции между длительностью плача, частотой пробуждений ночью и уровнем метаболитов в моче в начале исследования

● **Table 3.** Correlations between duration of crying, night awakening frequency, and metabolite levels in urine at baseline.

Признак	Длительность плача	Частота пробуждений, ночь
Масляная (бутират, C4)	Н.д.	$\rho = -0,431$; $p = 0,051$
Гептановая (C7)	Н.д.	$\rho = -0,492$; $p = 0,023$
Аспарагиновая (Asp)	Н.д.	$\rho = -0,440$; $p = 0,046$
Цистин (Cys)	$\rho = -0,607$; $p = 0,004$	$\rho = 0,495$; $p = 0,022$
пара-гидроксифенил-молочная	$\rho = -0,457$; $p = 0,037$	Н.д.

Примечание. Н.д. – недостоверные данные.

исследования и $2,3 \pm 0,4$ ч через 14 дней, $p < 0,05$) и значимые различия сохранялись к моменту окончания наблюдения, на 30-й день ($p < 0,05$). В группе сравнения к концу наблюдения частота длительности плача в часах не уменьшалась ($p > 0,05$); также к моменту окончания наблюдения длительность плача в часах в группе получавших пробиотик была значимо ниже, чем в контрольной ($p < 0,05$).

На фоне приема пробиотика имела тенденция к более спокойному сну, однако значимых различий с исходным уровнем числа пробуждений на 30-й день лечения не получено (4 и 3, $p > 0,05$). Значимых различий с группой сравнения (3 и 2) также не получено. Данные согласуются с результатами исследования метаболома, описанного выше.

На фоне приема пробиотика вздутие живота значимо снижалось уже к 4-му дню ($p < 0,05$) и значимые различия сохранялись к моменту окончания наблюдения ($p < 0,001$). В группе сравнения к концу лечения частота вздутия живота также уменьшалась ($p < 0,05$), но к моменту окончания наблюдения выраженность вздутия в группе получавших пробиотик была значимо ниже ($p < 0,05$). В группе сравнения к концу лечения частота флатуленции не изменялась ($p > 0,05$), однако к моменту окончания наблюдения выраженность флатуленции в обеих группах значимо не различалась ($p > 0,05$).

Оценка эффективности использования пробиотика Максилак® Бэби капли (штамм *Lactobacillus reuteri* LR92) для купирования младенческих колик у детей 1–5 мес. на грудном вскармливании в сравнении с группой младенцев без приема пробиотика показала, что на фоне приема пробиотика у всех младенцев колики были купированы полностью к 14-му дню исследования и далее к 30-му дню также положительная динамика сохранялась, тогда как в группе сравнения к 30-му дню колики были купированы у 20% детей, улучшение отмечено у 30% и без динамики было 50% младенцев из 21, вошедших в исследование ($p < 0,05$).

Таким образом, пробиотик Максилак® Бэби капли, содержащий штамм *Lactobacillus reuteri* LR92, продемонстрировал высокую эффективность в купировании колик и в отношении таких симптомов, как метеоризм

и флатуленция. При этом мы не отметили влияния пробиотика на частоту пробуждений ночью. Это связано с гетерогенностью причин нарушения сна у детей.

Пробиотик хорошо переносился детьми, ни у одного пациента не было отмечено нежелательных явлений.

В табл. 4 отражена значимая динамика уровней органических кислот и нейропептидов у детей с коликами на фоне приема пробиотика Максилак® Бэби капли.

Как следует из табл. 4, значимая динамика на фоне приема пробиотика Максилак® Бэби капли проявлялась в снижении содержания в моче целого ряда метаболитов и в повышении уровней пара-гидроксифенилпировиноградной и фенилглиоксиловой (бензоилмуравьиная) кислот.

Полученные нами данные о различиях уровня метаболитов и КЦЖК в моче детей с разной выраженностью колик (1-я и 2-я группы) свидетельствуют об их избыточной продукции, а снижение уровня данных короткоцепочных жирных кислот на фоне приема пробиотика происходит параллельно снижению симптоматики колик у детей, что свидетельствует о его эффективности и раскрывает механизм действия.

Динамика уровней органических кислот и нейропептидов у детей с коликами без приема пробиотика имела совершенно другую направленность. Содержание в моче таких метаболитов, как масляная кислота (бутират, C4), формиминоглутаминовая, 3-метилглутаровая (3-метилпентандиоевая), 3-индолилуксусная (гетероауксин) и 2-гидрокси-2-метилбутандиоевая (лимонно-яблочная) за период наблюдения значимо повышалось.

Несмотря на значимые различия в уровне метаболитов в 1–2-й группах, к моменту контроля излеченности уровень подавляющего числа метаболитов в исследованных группах не имел значимых различий. Различия получены для гистидина, аргинина, 4-метил-2-оксвалериановой (2-кетоизокапроевой) и 2-кетоглутаровой (2-оксоглутаровой) кислот. Полученные данные ранее не изучались, перспективным является более масштабное исследование, сопряженное с анализом микробиоты.

ВЫВОДЫ

Пробиотик Максилак® Бэби капли, содержащий штамм *Lactobacillus reuteri* LR92, продемонстрировал высокую эффективность в купировании колик. На фоне приема пробиотика у всех младенцев на грудном вскармливании клиническая симптоматика колик была купирована полностью к 14-му дню исследования, а к 30-му дню положительная динамика сохранялась, тогда как в группе сравнения к 30-му дню колики были купированы всего у 20% детей, улучшение отмечено у 30% и без динамики было 50% младенцев ($p < 0,05$). На фоне приема Максилака Бэби на 5-й день исчезал метеоризм, к концу исследования уменьшалась частота флатуленции значимо чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). При этом мы не отметили влияния пробиотика на частоту пробуждений ночью; в группе сравнения частота пробуждений ночью также не менялась. Применение пробиотика (*Lactobacillus reuteri*) у детей 1–5 мес. оказалось безопасным, т. к. не

● **Таблица 4.** Значимая динамика уровней органических кислот и нейропептидов у детей с коликами на фоне приема пробиотика Максилак® Бэби капли

● **Table 4.** Significant changes in organic acid and neuropeptide levels in children with infantile colic while taking Maxilac® Baby Drops probiotic

Признак	1-я группа (Максилак® Бэби капли) (n = 11)				
	До лечения		После лечения		p
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Уксусная (ацетат, C2)	275,918	183,316–394,118	127,940	77,894–186,308	0,024*
Пропионовая (пропионат, C3)	17 911,194	10 999,324–33 257,707	5 753,428	4 505,784–7725,679	0,007*
Масляная (бутират, C4)	3 928,751	2 421,216–4 464,822	1 046,075	803,029–1721,289	0,007*
Валериановая (валерат, C5)	234,910	157,684–390,293	101,866	57,594–165,435	0,024*
Капроновая (капроат, C6)	1 171,774	638,962–1 706,724	477,877	319,779–612,299	0,007*
Гептановая (C7)	271,083	135,214–349,476	101,351	65,179–138,631	0,014*
Гамма-аминомасляная (gAbu)	5,020	4,390–8,420	3,280	1,700–5,915	0,024*
пара-гидроксифенилпиро- виноградная	18,212	6,086–19,474	6,398	3,901–7,565	0,019*
Гидроксиизовалериановая	16,226	9,134–24,717	7,867	5,853–15,186	0,024*
Кинуреновая	7,025	3,364–7,859	2,549	2,333–5,412	0,014*
Ацетоуксусная (ацетоацетат)	0,018	0,014–0,023	0,009	0,008–0,010	0,007*
2-гидрокси-3-метилбутановая	0,166	0,115–0,509	0,106	0,085–0,209	0,042*
Фенилглиоксиловая (бензоилмуравьиная) (ммоль/л)	0,0000511011	0,0000000000–0005475523	0,0010000	0,0010000000–0,0010000000	0,012*

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

было выявлено нежелательных явлений в ходе проведения исследования.

У исследуемых детей выявлены значимые изменения метаболизма мочи, отражающие кишечную абсорбцию, нарушения энергетического метаболизма и микробиоценоза кишечника. Выявлена избыточная продукция КЦЖК, связанная, по-видимому, с избыточным бактериальным ростом на этапе становления микробиоты. На фоне приема пробиотика Максилак® Бэби капли отмечалось снижение содержания в моче таких метаболитов, как уксусная кислота (ацетат, C2), пропионовая кислота (пропионат, C3), масляная кислота (бутират, C4), валериановая кислота (валерат, C5), капроновая кислота (капроат, C6), гептановая кислота (C7), гамма-аминомасляная кислота (gAbu), гидроксиизовалериановая кислота, кинуреновая кислота, ацетоуксусная кислота (ацетоацетат), 2-гидрокси-3-метилбутановая кислота и повышение уровней пара-гидроксифенилпиро-виноградной и фенилглиоксиловой (бензоилмуравьиная) кислот. Это может говорить об эффективности назначения пробиотика и частично раскрывать его механизм действия в отношении симптоматики колик у детей.

На фоне приема пробиотика также отмечалось изменение уровней КЦЖК и некоторых нейромедиаторов. Так, возбуждающий нейромедиатор глутамин снижался параллельно тормозящему нейромедиатору ГАМК, что позволяет предполагать возможное повышение возбуждения при коликах. Тормозящий нейромедиатор глицин

оставался более высоким в группе наблюдения. Это объясняется влиянием Максилака Бэби капли на подавление повышенной активности возбуждающих нейротрансмиттеров и стимуляции тормозящих нейротрансмиттеров. Это также может говорить об эффективности пробиотика и частично раскрывать его механизм действия в отношении симптоматики колик у детей. Исходно более высокие уровни ТМА в группе наблюдения также помогают сделать выводы о том, что дети с коликами могут иметь более высокую активность микрофлоры кишечника, что также может рассматриваться как негативный признак развития колик. В группе наблюдения отмечается снижение уровня ТМА до уровней, соответствующих уровням референсных значений.

Динамика уровней органических кислот и нейропептидов у детей с коликами без приема пробиотика имела другую направленность. Содержание в моче таких метаболитов, как масляная кислота (бутират, C4), форминоглутаминовая, 3-метилглутаровая (3-метилпентандиевая), 3-индолилуксусная (гетероауксин) и 2-гидрокси-2-метилбутандиовая (лимонно-яблочная) за период наблюдения значимо повышалось. Вероятно, такая динамика отражает прогрессирующие нарушения кишечного микробиоценоза без пробиотических вмешательств. 

Поступила / Received 08.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 22.08.2025
Принята в печать / Accepted 20.09.2025

Список литературы / References

1. Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, Vandenplas Y, Tabbers MM, Staiano A et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in european infants and toddlers. *J Pediatr*. 2020;221:107–114. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.02.076>.
2. Wolke D, Bilgin A, Samara M. Systematic review and meta-analysis: fussing and crying durations and prevalence of colic in infants. *J Pediatr*. 2017;185:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.020>.
3. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443–1455. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>.
4. Гурова ММ. Младенческая колика с позиций доказательной медицины: распространенность, принципы дифференциальной диагностики, алгоритм выбора диетотерапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):147–155. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-147-155>.
5. Gurova MM. Infantile colic from the perspective of evidence-based medicine: prevalence, principles of differential diagnosis and diet therapy algorithm. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):147–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-147-155>.
6. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262–1279e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
7. Новикова ВП, Магамедова ДМ. Младенческие колики. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):29–46. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.42.28.003>.
8. Novikova VP, Magamedova DM. Infantile colic. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):29–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.42.28.003>.
9. Хавкин АИ, Магамедова ДМ, Новикова ВП. Младенческие колики: грани проблемы. *Вопросы детской диетологии*. 2024;22(2):60–73. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-2-60-72>.
10. Khavkin AI, Magamedova DM, Novikova VP. Infantile colic: facets of the problem. *Pediatric Nutrition*. 2024;22(2):60–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-2-60-72>.
11. Hofman D, Kudla U, Miquelad M, Nguyen TVH, Morán-Ramos S, Vandenplas Y. Faecal microbiota in infants and young children with functional gastrointestinal disorders: a systematic review. *Nutrients*. 2022;14(5):974. <https://doi.org/10.3390/nu14050974>.
12. Kozhakhmetov S, Meirmanova Z, Mukhanbetzhanov N, Jarmukhanov Z, Vinogradova E, Mureyev S et al. Compositional and functional variability of the gut microbiome in children with infantile colic. *Sci Rep*. 2023;13(1):9530. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36641-z>.
13. Turunen J, Tejesvi MV, Paalanen NP, Pokka T, Amatya SB, Mishra S et al. Investigating prenatal and perinatal factors on meconium microbiota: a systematic review and cohort study. *Pediatr Res*. 2024;95(1):135–145. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02783-z>.
14. Rosa D, Zablah RA, Vazquez-Frias R. Unraveling the complexity of Disorders of the Gut-Brain Interaction: the gut microbiota connection in children. *Front Pediatr*. 2024;11:1283389. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1283389>.
15. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, Tryptophan Metabolism and the Brain-Gut-Microbiome Axis. *Behav Brain Res*. 2015;277:32–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>.
16. Hoyle L, Snelling T, Umlai UK, Nicholson JK, Carding SR, Glen RC, McArthur S. Microbiome-Host Systems Interactions: Protective Effects of Propionate upon the Blood-Brain Barrier. *Microbiome*. 2018;6:55. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0439-y>.
17. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):461–478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>.
18. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaansen TFS, Boehme M et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>.
19. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol*. 2020;11:25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>.
20. Хавкин АИ, Богданова НМ, Белова ЕМ. Роль нейрпептидов в генезе кишечных колик. *Фарматека*. 2019;26(2):89–92. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.28-92>.
21. Khavkin AI, Bogdanova NM, Belova EM. Role of neuropeptides in the genesis of intestinal colic. *Pharmateca*. 2019;26(2):89–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.28-92>.
22. McNabney SM, Henagan TM. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: Role in Health and Disease. *Nutrients*. 2017;9(12):1348. <https://doi.org/10.3390/nu9121348>.
23. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
24. Rios-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG, Salazar N et al. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Microbiol*. 2016;7:185. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185>.
25. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Microbiota–Gut–Brain Communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):461–478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>.
26. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 2014;5:3611. <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>.
27. de Weerth C. Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:458–471. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.016>.
28. O'Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, Knox EG, Aburto MR, Fülling C et al. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Mol Cell Endocrinol*. 2022;546:111572. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111572>.
29. Peng Y, Ma Y, Luo Z, Jiang Y, Xu Z, Yu R. Lactobacillus reuteri in digestive system diseases: focus on clinical trials and mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1254198. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1254198>.
30. Chen Z, Kim J. Urinary proteomics and metabolomics studies to monitor bladder health and urological diseases. *BMC Urol*. 2016;16:11. <https://doi.org/10.1186/s12894-016-0129-7>.
31. Новикова ВП, Магамедова ДМ. Пробиотические свойства штаммов lactobacillusreuteri (L. reuteri). *Children's Medicine of the North-West*. 2023;11(3):36–53. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.75.34.002>.
32. Novikova, VN, Magamedova, DM. Probiotic properties of lactobacillus reuteri (L. Reuteri) strains. *Children's Medicine of the North-West*. 2023;11(3):36–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.75.34.002>.
33. Pourmirzaiee MA, Famouri F, Moazeni W, Hassanzadeh A, Hajhashemi M. The efficacy of the prenatal administration of Lactobacillus reuteri LR92 DSM 26866 on the prevention of infantile colic: a randomized control trial. *Eur J Pediatr*. 2020;179(10):1619–1626. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03641-4>.
34. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) Versus Simethicone in the Treatment of Infantile Colic: A Prospective Randomized Study. *Pediatrics*. 2007;119:e124–e130. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1222>.
35. Dryl R, Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Med Sci*. 2018;14(5):1137–1143. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.66055>.
36. Savino F, Garro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in Lactobacillus reuteri DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2018;192:171–177.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.062>.
37. Hojsak I. Probiotics in functional gastrointestinal disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:121–137. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5584-2_321.
38. Ивашкин ВТ, Горелов АВ, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеев СА, Барановский АЮ и др. Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метаболитов и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(4):113–136. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-117-312>.
39. Ivashkin VT, Gorelov AV, Abduganieva DI, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Baranovsky AY et al. Methodological Guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Metabiotics and Functional Foods Enriched with Them for the Treatment and Prevention of Gastrointestinal Diseases in Adults and Children. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(4):113–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-117-312>.
40. Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional Gastrointestinal Disorders in Infancy: Impact on the Health of the Infant and Family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22:207. <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.3.207>.
41. Zhen J, Zhou Z, He M, Han HX, Lv EH, Wen PB et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol*. 2023;14:1085041. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1085041>.
42. Al-Obaide MAI, Singh R, Datta P, Rewers-Felkins KA, Salguero MV, Al-Obaide I et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine-N-oxide and Serum Biomarkers in Patients with T2DM and Advanced CKD. *J Clin Med*. 2017;6(9):86. <https://doi.org/10.3390/jcm6090086>.
43. Hoyle L, Snelling T, Umlai UK, Nicholson JK, Carding SR, Glen RC, McArthur S. Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier. *Microbiome*. 2018;6(1):55. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0439-y>.
44. Yuan S, Jin Z, Ali A, Wang C, Liu J. Caproic Acid-Producing Bacteria in Chinese Baijiu Brewing. *Front Microbiol*. 2022;13:883142. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.883142>.
45. Xiong RG, Zhou DD, Wu SX, Huang SY, Saimaiti A, Yang ZJ et al. Health Benefits and Side Effects of Short-Chain Fatty Acids. *Food*. 2022;11(18):2863. <https://doi.org/10.3390/foods11182863>.
46. Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, Porcari S, Rinnella E, Kaitsas F et al. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2023;15(9):2211. <https://doi.org/10.3390/nu15092211>.
47. Grüter T, Nuwin M, Rilke N, Pitarokoli K. Propionate exerts neuroprotective and neuroregenerative effects in the peripheral nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;120(4):e2216941120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2216941120>.
48. Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes*. 2020;11(5):411–455. <https://doi.org/10.3920/BM2020.0057>.

43. Торшин ИЮ, Громова ОА, Згода ВГ, Тихонова ОВ, Малавская СИ. О пептидах Церебролизина, способствующих нормотимии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12):69–75. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912169>.
- Torshin IYu, Gromova OA, Zgoda VG, Tikhonova OV, Malyavskaya SI. Cerebrolysin peptides as mood stabilizers. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(12):69–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912169>.
44. Fragkos KC, Forbes A. Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: A systematic review and metaanalysis. *United European Gastroenterol J*. 2018;(6):181–191. <https://doi.org/10.1117/2050640617737632>.
45. Хавкин АИ, Новикова ВП, Шаповалова НС. Перспективные неинвазивные биомаркеры: кишечные белки в диагностике повреждений слизистой оболочки кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;188(4):155–160. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-155-160>.
- Khavkin AI, Novikova VP, Shapovalova NS. Promising non-invasive biomarkers: intestinal proteins in the diagnosis of intestinal mucosal damage. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4):155–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-155-160>.
46. Аверьянова НИ, Балуева ЛГ, Иванова НВ, Рудавина ТИ. Нарушение обмена щавелевой кислоты у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(3). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19738>.
- Averyanova NI, Balueva LG, Ivanova NV, Rudavina TI. Disorder of oxalic acid metabolism in children. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(3). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19738>.
47. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Ткаченко ЕИ, Лазебник ЛБ, Орешко ЛС, Жигалова ТН и др. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(7):4–50. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/449>.
- Sitkin SI, Vakhitov TYa, Tkachenko EI, Lazebnik LB, Oreshko LS, Zhigalova TN et al. Gut microbial and endogenous metabolism alterations in ulcerative colitis and celiac disease: a metabolomics approach to identify candidate biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with dysbiosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):4–50. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/449>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.П. Новикова
 Концепция и дизайн исследования – В.П. Новикова, Е.А. Кукес
 Написание текста – В.П. Новикова
 Сбор и обработка материала – Д.М. Магамедова,
 О.С. Янковская, Е.С. Мыслинчук
 Обзор литературы – Д.М. Магамедова
 Анализ материала – В.П. Новикова, Е.А. Кукес
 Статистическая обработка – С.С. Чуков
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.А. Кукес

Contribution of authors:

Concept of the article – Valeriya P. Novikova
 Study concept and design – Valeriya P. Novikova, Evgeniia A. Kukes
 Text development – Valeriya P. Novikova
 Collection and processing of material – Dinara M. Magamedova,
 Olga S. Yankovskaya, Ekaterina S. Myslinchuk
 Literature review – Dinara M. Magamedova
 Material analysis – Valeriya P. Novikova, Evgeniia A. Kukes
 Statistical processing – Serafim S. Chukov
 Approval of the final version of the article – Evgeniia A. Kukes

Информация об авторах:

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>; novikova-vp@mail.ru

Магамедова Динара Мафрудиновна, аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; <https://orcid.org/0009-0001-6280-8617>; dinaramagamedova09@gmail.com

Кукес Евгения Александровна, врач-педиатр, Московская областная детская клиническая травматолого-ортопедическая больница; 107113, Россия, Москва, Поперечный просек, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2275-6875>; dr.antonova.ea@gmail.ru

Янковская Ольга Станиславовна, клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; <https://orcid.org/0009-0002-2480-4727>; yankovskayaos@mail.ru

Чуков Серафим Серафимович, клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; <https://orcid.org/0009-0002-6257-8599>; serafim.chukov@mail.ru

Мыслинчук Екатерина Сергеевна, студент, лаборант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; <https://orcid.org/0009-0008-2431-7447>; myslynchuk96@mail.ru

Information about the authors:

Valeriya P. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>; novikova-vp@mail.ru

Dinara M. Magamedova, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-6280-8617>; dinaramagamedova09@gmail.com

Evgeniia A. Kukes, Pediatrician, Moscow Regional Children's Clinical Traumatological and Orthopedic Hospital; 3, Poperechny Prosek St., Moscow, 107113, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2275-6875>; dr.antonova.ea@gmail.ru

Olga S. Yankovskaya, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-2480-4727>; yankovskayaos@mail.ru

Serafim S. Chukov, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-6257-8599>; serafim.chukov@mail.ru

Ekaterina S. Myslinchuk, Student, Laboratory Assistant, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-2431-7447>; myslynchuk96@mail.ru