

Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс

И.В. Николаева¹, А.Д. Царегородцев², Г.С. Шайхиева¹¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГБОУ ВПО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Formation of the intestinal microbiota of children and the factors that influence this process

I.V. Nikolaeva¹, A.D. Tsaregorodtsev², G.S. Shaikhieva¹¹Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan;²Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Цель: представить современные данные о процессе формировании кишечной микробиоты ребенка на ранних этапах его развития и факторах, влияющих на этот процесс.

Кишечная микробиота играет ключевую роль в физиологии и поддержании гомеостаза организма человека. Результаты молекулярно-генетических исследований свидетельствуют о том, что процесс формирования кишечной микробиоты начинается внутриутробно и ребенок получает микрофлору матери в течение всей беременности, родов и грудного вскармливания. Наиболее интенсивно процесс микробной колонизации ребенка микроорганизмами матери и окружающей среды происходит в родах и постнатальном периоде. Внутриутробный и неонатальный периоды представляют собой критические этапы формирования микробиома ребенка, от которых во многом зависит состояние его здоровья в течение всей жизни. Состав формирующейся микробиоты зависит от гестационного возраста ребенка, способа родоразрешения, типа вскармливания, антибактериальной терапии, санитарно-гигиенических условий окружающей среды, географических условий и др. Более глубокое понимание процессов формирования кишечной микрофлоры позволит разработать эффективные методы профилактики и коррекции микрoэкологических нарушений у ребенка.

Ключевые слова: дети, кишечная микробиота, внутриутробный период, неонатальный период, кесарево сечение, грудное вскармливание.

Для цитирования: Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 13–18. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18

Objective: presenting the latest finding about the process of the formation of the intestinal microbiota of children in the early stages of development and the factors that influence this process.

Intestinal microbiota plays a key role in the physiology and maintenance of the homeostasis of the human body. The results of molecular genetic studies show that the formation of the intestinal microbiota begins in utero, and the child receives mother's microflora throughout pregnancy, childbirth and breastfeeding. The microbial colonization of a child by mother's and environmental microorganisms is the most intensive in childbirth and the postnatal period. Both intrauterine and neonatal periods are critical stages in the formation of the child's microbioma, which significantly determine the state of their health throughout further life. The composition of the microbiota being formed depends on the gestational age of the child, the mode of delivery, the type of feeding, antibacterial therapy, the sanitary and hygienic environmental conditions, geographical conditions, etc. A deeper understanding of the processes of intestinal microflora formation will allow developing effective methods for the prevention and correction of microecological disorders in the child.

Key words: children, intestinal microbiota, fetal period, neonatal period, caesarian section, breastfeeding.

For citation: Nikolaeva I.V., Tsaregorodtsev A.D., Shaikhieva G.S. Formation of the intestinal microbiota if children and the factors that influence this process. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(3): 13–18 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18

Микробиота человека представляет собой эволюционно сложившуюся экологическую систему разнообразных микроорганизмов, населяющих открытые полости организма и поддерживающих биохимическое, метаболическое, иммунологическое рав-

новесие, необходимое для сохранения здоровья [1]. Наиболее многочисленная микробная популяция обитает в желудочно-кишечном тракте, в большей степени – в толстой кишке, которая содержит примерно 10^{14} бактериальных клеток, что в десятки раз превышает общее количество клеток организма [2]. По оценкам ученых, в данной экологической нише обитает от 400 до 1500 видов микробов, а общий геном бактерий желудочно-кишечного тракта насчитывает около 3 млн генов, что в 150 раз превышает размер генома человека [3]. Микробиота каждого человека имеет свой уникальный состав и развивается на протяжении всей жизни [4]. Результаты метагеномных исследований показали, что большинство кишечных микробов являются представителями видов *Actinobacteria* (роды *Bifidobacterium* и *Colinsella*),

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Николаева Ирина Венидиктовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6646-302X

Шайхиева Гульнара Сиреневна – аспирант кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4389-4775

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Царегородцев Александр Дмитриевич – д.м.н., проф., советник ректора Российского национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова ORCID:0000-0002-8599-5160

117997 Москва, ул. Островитянова, д.1.

Bacteroidetes (роды *Bacteroides* и *Prevotella*), *Firmicutes* (роды *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Eubacterium* и *Ruminococcus*), *Proteobacteria* (*Enterobacter* spp.) [5].

Кишечная микрофлора имеет важнейшее значение для состояния здоровья человека, поскольку обеспечивает колонизационную резистентность слизистых пищеварительного тракта, регулирует важные метаболические и физиологические функции, стимулирует развитие иммунной системы, поддерживает гомеостаз организма человека в течение всей его жизни. Результаты метагеномных исследований генетического состава и метаболического профиля кишечной микробиоты свидетельствуют о том, что данный микробиоценоз представляет собой отдельный экстракорпоральный орган человеческого организма [6].

В настоящее время доказано, что нарушение состава кишечной микробиоты повышает риск или является непосредственной причиной развития инфекционных и неинфекционных заболеваний. Показано, что при избыточном бактериальном росте, повышении проницаемости слизистой кишечника, снижении иммунного статуса макроорганизма развиваются условия для бактериальной транслокации, бактериемии и сепсиса [7]. С угнетением индигенной анаэробной флоры антибиотиками и активизацией условно-патогенных микробов (*C. difficile*, *S. aureus*, *Candida albicans*, *Klebsiella oxytoca*) связано развитие инфекционной антибиотикоассоциированной диареи [8]. Кишечный микробиоценоз является основным источником уропатогенной флоры (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*) [9]. Имеются доказательства роли дисбиозной кишечной микрофлоры в формировании ожирения и сахарного диабета 2-го типа, а также атеросклероза и артериальной гипертензии [10–12]. Нарушение состава и функции кишечной микробиоты ассоциируется с развитием воспалительных заболеваний кишечника и рака толстой кишки [13, 14]. Доказано, что нарушение состава кишечной микрофлоры может быть причиной атопических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит) [15, 16]. Имеются доказательства связи дисбиоза кишечной микрофлоры с развитием нейродегенеративных заболеваний головного мозга [17].

Наиболее чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов неонатальная микробиота. Данные литературы свидетельствуют о том, что воздействие антибиотиков на «незрелую» микробиоту новорожденного ребенка приводит к снижению разнообразия состава кишечной микрофлоры, что делает ребенка более подверженным инфекционным и неинфекционным заболеваниям [18, 19]. Дети, получавшие антибиотики в раннем неонатальном периоде, имеют более высокий риск развития атопических заболеваний в течение первого года жизни, а также бронхиальной астмы, воспалительных

заболеваний кишечника, ожирения в более позднем возрасте [20, 21].

Метаболиты кишечных микробов играют важнейшую роль в формировании и деятельности головного мозга и, таким образом, могут влиять на формирование когнитивных функций и поведение ребенка [22, 23]. При исследовании фекалий детей, страдающих аутизмом, выявлено снижение содержания микроорганизмов трех бактериальных родов: *Prevotella*, *Coprococcus* и *Veillonellaceae* [24]. По данным А. Ekiel и соавт. (2010), у детей с аутизмом чаще выделяются клостридии и энтерококки и реже — лактобациллы [25]. Получены обнадеживающие (в плане улучшения социального поведения) результаты фекальной трансплантации от здоровых доноров детям, страдающим аутизмом [26].

Значительный интерес представляет процесс формирования кишечной микробиоты человека. По мнению многих ученых, внутриутробный и неонатальный периоды — критические этапы формирования микробиома ребенка, от которых во многом зависит состояние его здоровья в течение всей жизни [27, 28]. Еще несколько лет назад теория Тиссье о том, что эмбрион является стерильным в утробе матери и микробная колонизация новорожденного начинается во время и после рождения, была общепризнанной. Однако результаты молекулярно-генетических исследований состава кишечной микрофлоры, проведенных в последнее десятилетие, свидетельствуют о том, что процесс микробной колонизации начинается внутриутробно и ребенок получает микрофлору матери в течение всей беременности, родов и грудного вскармливания.

Таким образом, микроорганизмы начинают заселять человеческий плод еще в утробе матери. Бактерии различных родов обнаружены в плаценте, околоплодных водах, пуповинной крови и меконии новорожденных [29, 30]. Результаты исследований, проведенных К. Aagaard и соавт. (2014), на основе метагеномной технологии, свидетельствуют о наличии в плаценте клинически здоровых беременных женщин разнообразного по видовому составу микробиома, состоящего преимущественно из представителей непатогенных *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides* и *Fusobacteria*. При сравнении таксономического профиля микробиома плаценты и различных микробиоценозов (кишечника, ротовой полости, кожи, мочеполового тракта) беременной женщины обнаружено максимальное сходство состава микробиома плаценты и ротовой полости. В плацентарном микробиоме преобладают представители *Proteobacteria* и часто обнаруживаются такие виды, как *Prevotella tanneriae* и *Neisseria* [31]. Сходство состава микрофлоры полости рта и плацентарной микробиоты предполагает, что бактерии могут транслоцироваться во время беременности из ротовой полости в плаценту. Это может объяснить тот факт, что одонтогенные инфек-

ции (периодонтит) матери увеличивают риск преждевременных родов и осложнений беременности [32, 33]. Наличие некоторых бактерий в составе оральной микрофлоры (например, *Actinomyces naselundii*) ассоциируется с более низкой массой тела ребенка при рождении и преждевременными родами, в то время как присутствие лактобацилл — с более высокой массой тела при рождении и более поздними родами [34]. Таким образом, выявлено влияние состава оральной микрофлоры у беременных женщин на исход беременности и развитие плода.

Микробиота беременной женщины обеспечивает ей метаболизм, необходимый для вынашивания здорового ребенка. О важности состояния микробиоценозов будущей матери для исхода беременности свидетельствует также тот факт, что нарушение микробного состава вагинальной микрофлоры беременной женщины ассоциируется с более высокой частотой преждевременных родов [35]. Неблагоприятным вариантом дисбиоза влагалища беременной женщины является повышенное содержание *Gardnerella* и *Ureaplasma* spp., снижение содержания *Lactobacillus* spp., колонизация *Candida albicans*. Бактерии *Burkholderia*, *Streptosporangium* и *Anaeromyxobacter* были обнаружены в плаценте у женщин с преждевременными родами, в то время как при доношенной беременности преобладали *Paenibacillus* [36]. Таким образом, тип и количество бактерий, содержащихся в различных микробиоценозах и амниотической полости будущей матери, имеют важное значение для исходов беременности и рождения здорового ребенка.

Ранее предполагалось, что меконий стерилен, однако использование молекулярно-генетических методов позволило обнаружить в нем микробы родов *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* и *Streptococcus* [29, 30]. Испанские ученые в образцах мекония 20 новорожденных обнаружили ДНК лактобактерий и *E. coli* [37]. Результаты данных исследований свидетельствуют о наличии внутриутробного периода формирования микробиоты ребенка.

Наиболее значимая микробная колонизация ребенка происходит во время родов и после рождения. Следует отметить, что микробная колонизация новорожденного ребенка является мультифакториальным и очень уязвимым процессом. Состав формирующейся микробиоты зависит от гестационного возраста ребенка, способа родоразрешения, типа вскармливания, антибактериальной терапии, санитарно-гигиенических условий окружающей среды, географических условий и др. [38, 39]. Микрофлора матери и санитарное состояние окружающей среды определяют характер первичной колонизации ребенка, в последующем состав кишечной микробиоты во многом зависит от типа вскармливания. Кишечная микрофлора в первые несколько дней жизни ребенка неоднородна, и состав ее меняется очень быстро. При вагинальном родоразрешении пищеварительный тракт ребенка интенсивно

заселяется аэробными и факультативными анаэробными бактериями: *E. coli* и другими энтеробактериями, энтерококками и стафилококками, которые снижают концентрацию кислорода в кишечнике и, таким образом, подготавливают условия для колонизации облигатными анаэробами. С конца первой недели жизни ребенка в кишечной микробиоте начинают доминировать строгие анаэробы (бифидобактерии, бактероиды и клостридии), которые приводят к супрессии аэробной флоры. Источником бифидобактерий и бактероидов для ребенка, как правило, является кишечная микрофлора матери [40, 41].

Имеются особенности формирования и состава кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения. Эти дети не получают в родах вагинальной и кишечной микрофлоры матери, и основным источником микроорганизмов для них является микрофлора кожи матери, медицинского персонала, родильного зала, палат [42]. Помимо этого, кесарево сечение ассоциируется с антибактериальной терапией матери, поздним началом и часто — с непродолжительным периодом грудного вскармливания, что может повлиять на состав микрофлоры кишечника ребенка [43].

Кишечная микрофлора детей, рожденных вагинальным путем, как правило, представлена микроорганизмами родов *Prevotella*, *Sneathia* и *Lactobacillus*, входящими в состав вагинальной микрофлоры матери. У детей, рожденных путем кесарева сечения, кишечная микробиота характеризуется меньшим разнообразием видов бактерий, низким содержанием бифидобактерий и бактероидов в сравнении с кишечной микрофлорой детей при вагинальных родах [38, 44]. В составе кишечной микробиоты у детей, рожденных оперативным путем, чаще обнаруживаются различные условно-патогенные микробы (*C. difficile*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp., *Haemophilus* и *Veillonella*) [39, 45, 46]. При кесаревом сечении формирование кишечной микрофлоры у детей происходит более длительно [47]. По данным некоторых ученых, различия в составе кишечной микрофлоры сохраняются до возраста 7 лет. Результаты исследований других авторов свидетельствуют о том, что значительные различия в составе микрофлоры младенцев характерны только для первого полугодия жизни [48]. Таким образом, способ родоразрешения является существенным фактором, определяющим формирование и состав кишечной микрофлоры.

Помимо способа родоразрешения, тип вскармливания и факторы окружающей средой оказывают наиболее значимое влияние на развитие микробиома младенца [49, 50]. Грудное молоко служит важным фактором в формировании микробиоценозов ребенка, поскольку содержит вещества с антимикробным и пребиотическим потенциалом (бета-лактоза, лактоферрин, олигосахариды, секреторные иммуноглобулины А, лейкоциты, лизоцим и др.)

и является главным источником симбиотических микроорганизмов (бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков) для грудного ребенка [51–53]. Грудное молоко содержит не менее 10^3 КОЕ/мл живых бактерий и широкий спектр бактериальных ДНК, включая ДНК бифидобактерий, которые могут программировать иммунную систему новорожденного [54]. Кишечная микрофлора ребенка, получающего исключительно грудное вскармливание, характеризуется высоким популяционным уровнем бифидобактерий и низким содержанием *C. difficile* и *E. coli* [55]. У детей на искусственном вскармливании в кишечном микробиоценозе преобладают энтерококки и клостридии и снижено количество бифидобактерий [48, 56]. С введением прикормов состав кишечной микробиоты грудного ребенка претерпевает существенные изменения. Микрофлора становится более разнообразной с преобладанием лактобацилл, увеличивается количество представителей строгих анаэробов, меняется внутривидовой состав определенных бактерий. Бактероиды становятся постоянными представителями кишечной микрофлоры во втором полугодии жизни ребенка на фоне введения прикорма.

В настоящее время доказано, что значительное влияние на состав кишечной микрофлоры оказывает и место проживания ребенка; это объясняют различиями в питании и образе жизни людей в разных регионах. М. Fallani и соавт. (2010) проводили многоцентровые исследования кишечной микрофлоры у грудных детей пяти европейских стран: Швеции, Шотландии, Германии, Италии и Испании. Изучалось влияние места жительства, способа родов, характера питания и лечения антибиотиками на состав фекальной микробиоты детей. Исследованы фекалии 606 детей в возрасте 6 нед. Установлено, что влияние места проживания на состав кишечной микрофлоры детей может быть не менее выраженным, чем способ родоразрешения или питания. У детей, проживающих на севере Европы, регистрировались более высокие значения уровня *Bifidobacteria*, *Atopobium*, *C. perfringens*, *C. difficile*, в то время как у южных младенцев – *Bacteroides*, *Eubacteria* и *Lactobacillus*. Ученые

сделали вывод, что различия в питании и образе жизни в разных странах Европы могут повлиять на формирование кишечной микрофлоры ребенка [57].

Дети, рожденные в бедных областях развивающихся стран, раньше колонизируются разнообразной бактериальной флорой, чем младенцы в богатом и высокоразвитом обществе. В отсутствие конкуренции энтеробактерий для новорожденных развитых стран стала более характерной колонизация кишечника «бактериями кожи» – эпидермальными стафилококками [47]. Ученые высказывают опасение, что изменение процессов колонизации, связанное с усилением гигиенических мер, может оказать глобальное неблагоприятное воздействие на развитие иммунной системы грудных детей. Таким образом, данные разных авторов свидетельствуют о различиях в составе кишечной микрофлоры у детей, проживающих в разных географических зонах и странах, что может быть связано с различными санитарно-гигиеническими условиями, различным уровнем медицинского обслуживания, особенностями питания детей и национальными обычаями.

По мнению ряда авторов, кишечная микрофлора детей становится приближенной по своему составу к микрофлоре взрослого человека к концу первого года жизни ребенка, с преобладанием численности бактерий родов Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria и Actinobacteria [58, 59]. По мнению R. Agans и соавт., кишечная микробиота подростков все же отличается по составу от микробиоты взрослого человека [60].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что формирование кишечной микрофлоры ребенка начинается с внутриутробного этапа и является длительным, сложным мультифакторным процессом, нарушение которого ассоциируется с развитием различных патологических состояний в детском организме. Более глубокое понимание механизма формирования кишечной микробиоты у детей позволит разработать эффективные методы профилактики и коррекции микробиологических нарушений у ребенка и связанных с ними заболеваний в разные периоды жизни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико – лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2007; 300. [Bondarenko V.M., Maculevich T.V. Dysbacteriosis of the intestine as a clinical and laboratory syndrome: the current state of the problem. Moscow: GEOTAR-Media 2007; 300. (in Russ)]
2. Munyaka P.M., Khafipour E., Ghia J. External Influence of Early Childhood Establishment of Gut Microbiota and Subsequent Health Implications. Front Pediatr 2014; 2: 109–117. DOI: 10.3389/fped. 2014.00109
3. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium. Nature 2010; 464 (7285): 59–65. DOI: 10.1038/nature08821
4. Landman C., Quévrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications Rev Med Interne 2016; 37 (6): 418–423. DOI:10.1016/j.revmed. 2015.12.012
5. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005; 308 (5728):1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591
6. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., Hermes G.D., Hirschfield G.M., Hold G. et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier Gut 2016; 65: 330–339. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990

7. *Sherman M.P.* New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention. *Clin Perinatol* 2010; 37 (3): 565–579. DOI: 10.1016/j.clp.2010.05.006
8. *Корниенко Е.А.* Антибиотикоассоциированная диарея у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия* 2015; 01: 59–62. [Kornienko E.A. Antibiotic-associated diarrhea in children. *Consilium Medicum. PEDIATRIJA* 2015; 1: 59–62. (in Russ)]
9. *Анохин В.А., Бондаренко В.М., Поздеев О.К., Халиуллина С.В.* Бактериурия: этиология, механизмы формирования, прогноз. Казань: ФЭН, 2004; 158. [Anohin V.A., Bondarenko V.M., Pozdееv O.K., Haliullina S.V. Bacteriuria: etiology, mechanisms of formation, prognosis. Kazan: Fjen 2004; 158. (in Russ)]
10. *Boulangé C.L., Neves A.L., Chilloux J., Nicholson J.K., Dumas M.* Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine* 2016; 8 (42): 1–12. DOI: 10.1186/s13073-016-0303-2
11. *Zhang Y., Zhang H.* Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complications. *Food Science and Human Wellness* 2013; 2: 167–172. DOI: 10.1016/j.fshw.2013.09.002
12. *Jose P.A., Raj D.* Gut microbiota in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24 (5): 403–409. DOI:10.1097/MNH.0000000000000149
13. *Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D.* The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146 (6):1489–1499. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009
14. *Terzić J., Grivennikov S., Karin E., Karin M.* Inflammation and colon cancer. *Gastroenterol* 2010; 138: 2101–2114. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.058
15. *Lynch S.V.* Gut Microbiota and Allergic Disease. *Ann Am Thorac* 2016; 13: 51–54. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-451MG
16. *Короткий Н.Г., Наринская Н.М., Бельмер С.В., Ардатская М.Д.* Микробиотические и моторные расстройства желудочно-кишечного тракта при тяжелом атопическом дерматите у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 1 (125): 21–27. [Korotkiy N.G., Narinskaja N.M., Bel'mer S.V., Ardatskaja M.D. Microbiotieria and motor disorders of the gastrointestinal tract in severe atopic dermatitis in children. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija* 2016; 1 (125): 21–27. (in Russ)]
17. *Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., Janssen S., Shastri G.G., Ilhan Z.E. et al.* Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016; 167 (6): 1469–1480. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018
18. *Урсова Н.И.* Актуальные и нерешенные проблемы пробиотикотерапии. *Лечащий врач* 2013; 8: 60–65. [Ursova N.I. Topical and unsolved issues of probiotic therapy. *Lechashhij vrach* 2013; 8: 60–65. (in Russ)]
19. *Sonnenburg J., Sonnenburg E.* Assembling Our Lifelong Community of Companions. In *The good gut: Taking control of your weight, your mood, and your long-term health*. New York: Penguin Publishing Group 2015; 45–57.
20. *Risnes K.R., Belanger K., Murk W., Bracken M.B.* Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol* 2011; 173 (3): 310–318. DOI: 10.1093/aje/kwq400
21. *Shaw S.Y., Blanchard J.F., Bernstein C.N.* Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (12): 2687–2692. DOI: 10.1038/ajg.2010.398
22. *Krajmalnik-Brown R., Lozupone C., Kang D-W., Adams J.B.* Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microbial Ecology in Health&Disease* 2015; 26: 26914–26922. DOI: 10.3402/mehd.v26.26914
23. *Li Q., Han Y., Dy A.B.C., Hagerman R.J.* The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2017; 11: 120. DOI: 10.3389/fncel.2017.00120
24. *Kang D.W., Park J.G., Ilhan Z.E., Wallstrom G., Lobaer J., Adams J.B. et al.* Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children *PLoS One* 2013; 8 (7): e68322. DOI: 10.1371/journal.pone.0068322
25. *Ekiel A., Aptekorz M., Kazek B., Wiechula B., Wilk I., Martirosian G.* Intestinal microflora of autistic children. *Med Dosz Mikrobiol* 2010; 62 (3): 237–243.
26. *Kang D.W., Adams J.B., Gregory A.C., Borody T., Chittick L., Fasano A. et al.* Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017; 5 (1): 10. DOI: 10.1186/s40168-016-0225-7
27. *Miller W.B.* The Eukaryotic Microbiome: Origins and Implications for Fetal and Neonatal Life. *Front Pediatr* 2016; 4: 96. DOI: 10.3389/fped.2016.00096
28. *Fox C., Eichelberger K.* Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2015; 104 (6): 1358–1363. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.037
29. *Gosalbes M.J., Llop S., Vallès Y., Moya A., Ballester F., Francino M.P.* Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* 2013; 43 (2): 198–211. DOI: 10.1111/cea.12063
30. *Hansen R., Scott K.P., Khan S., Martin J.C., Berry S.H., Stevenson M. et al.* First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota. *PLoS ONE* 2015; 10 (7). DOI: 10.1371/journal.pone.0133320
31. *Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J.* The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6: 237. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599
32. *Mysorekar I.U., Cao B.* Microbiome in parturition and preterm birth. *Semin Reprod Med* 2014; 32 (1): 50–55. DOI: 10.1055/s-0033-1361830
33. *Prince A.L., Antony K.M., Ma J., Aagaard K.M.* The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin Reprod Medm* 2014; 32: 14–22. DOI: 10.1055/s-0033-1361818
34. *Dasanayake A.P., Li Y., Wiener H., Ruby J.D., Lee M.J.* Salivary Actinomyces naeslundii genospecies 2 and Lactobacillus casei levels predict pregnancy outcomes. *J Periodontol* 2005; 76 (2): 171–178. DOI: 10.1902/jop.2005.76.2.171
35. *DiGiulio D.B., Callahan B.J., McMurdie P.J., Costello E.K., Lyell D.J., Robaczewska A. et al.* Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 11060–11065. DOI: 10.1073/pnas.1502875112
36. *Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L. et al.* The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014; 2 (1): 4. DOI: 10.1186/2049-2618-2-4.
37. *Moles L., Gómez M., Heilig H., Bustos G., Fuentes S., de Vos W. et al.* Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One* 2013; 8 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0066986
38. *Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н., Дмитреева Ю.А.* Концептуальный подход к назначению пробиотиков-синбиотиков у детей. *Детские инфекции* 2010; 1: 27–32. [Mazanokova L.N., Zaharova I.N., Dmitrieva Ju.A. A conceptual approach to prescribing probiotics-synbiotics in children. *Detskie infekcii* 2010; 1: 27–32. (in Russ)]
39. *Hesla H.M., Stenius F., Jäderlund L., Nelson R., Engstrand L., Alm J. et al.* Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers—the ALADDIN birth cohort. *Microbiol Ecol* 2014; 90 (3):791–801. DOI: 10.1111/1574-6941.12434

40. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Шкопоров А.Н., Голубцова Ю.М., Шуникова М.Л. Пробиотики в педиатрической практике. Эффективная фармакотерапия 2011;5: 44–48. [Kafarskaja L.I., Efimov B.A., Shkoporov A.N., Golubcova Yu.M., Shunikova M.L. Probiotics in pediatric practice. *Jefektivnaja farmakoterapija* 2011;5:44–48. (in Russ)]
41. Vaishampayan P.A., Kuehl J.V., Froula J.L., Morgan J.L., Ochman M.H., Francino P. Comparative Metagenomics and Population Dynamics of the Gut Microbiota in Mother and Infant. *Genome Biol. Evol* 2010; 2: 53–66. DOI:10.1093/gbe/evp057
42. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., Harris K., Quince C., Jernberg C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014; 63 (4): 559–566. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303249
43. Bai D.L., Wu K.M., Tarrant M. Association between intrapartum interventions and breastfeeding duration. *J Midwifery Womens Health* 2013; 58 (1): 25–32. DOI: 10.1111/j.1542-2011.2012.00254.x
44. Lee E., Kim B.-J., Kang M.-J., Choi K.Y., Cho H.-J., Kim Y. et al. Dynamics of gut microbiota according to the delivery mode in healthy Korean infants. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8 (5): 471–478. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.5.471
45. Dogra S., Sakwinska O., Soh S.E., Ngom-Bru C., Brück W.M., Berger B. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio* 2015; 6 (1). DOI: 10.1128/mBio.02419-14
46. Николаева И.В., Анохин В.А., Купчихина Л.А. Формирование кишечной микрофлоры у детей, рожденных естественным и оперативным путем. Казанский медицинский журнал 2009; 6 (90): 852–856. [Nikolaeva I.V., Anohin V.A., Kupchihina L.N. The peculiarities of intestinal microflora formation in infants born naturally and by an operational technique. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2009; 6 (90): 852–856. (in Russ)]
47. Adlerberth I., Lindberg E., Aberg N., Hesselmar B., Saalman R., Strannegård I.L. et al. Reduced Enterobacterial and Increased Staphylococcal Colonization of the Infantile Bowel: An Effect of Hygienic Lifestyle? *Pediatric Res* 2006; 59 (1): 96–101. DOI: 10.1203/01.pdr.0000191137.12774.b2
48. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2016; 16: 86. DOI 10.1186/s12876-016-0498-0
49. Cong X., Xu W., Romisher R., Poveda S., Forte S., Starkweather A. et al. Gut Microbiome and Infant Health: Brain-Gut-Microbiota Axis and Host Genetic Factors. *Yale J Biol Med* 2016; 89 (3): 299–308.
50. Николаева И.В., Бондаренко В.М., Фиалкина С.В., Коновалова Г.Н., Купчихина Л.А., Анохин В.А. Влияние микрофлоры матери на состав микробиоценоза кишечника ребенка в период грудного вскармливания. Журн микробиол эпидемиол и иммунобиол 2008; 5: 87–92. [Nikolaeva I.V., Bondarenko V.M., Fialkina S.V., Konovalova G.N., Kupchihina L.A., Anohin V.A. Influence of the mother's microflora on the composition of the microbiocenosis of the child's intestines during the period of breastfeeding. *Zhurn mikrobiol jepidemiol i immunobiol* 2008; 5: 87–92. (in Russ)]
51. Garrido D., Ruiz-Moyano S., Mills D.A. Release and utilization of N-acetyl-D-glucosamine from human milk oligosaccharides by *Bifidobacterium longum* subsp. *Infantis* Anaerobe 2012; 18 (4): 430–435. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2012.04.012
52. Zivkovic A.M., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Human milk glyco-biome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 (1): 4653–4661. DOI: 10.1073/pnas.1000083107
53. Урсова Н.И. Значение грудного вскармливания для роста и развития младенца. Альманах клинической медицины 2015; 42: 23–37. [Ursova N.I. The significance of breastfeeding for the infant growth and development. *Al'manah klinicheskoy mediciny* 2015; 42: 23–37 (in Russ)]
54. Perez P.F., Doré J., Leclerc M., Levenez F., Benyacoub J., Serrant P. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics* 2007; 119 (3): 724–732. DOI: 10.1542/peds.2006–1649
55. Penders J., Thijs C., Vink C., Stelma F.F., Snijders B., Kummeling I. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118 (2): 511–521. DOI: 10.1542/peds.2005–2824
56. Bezirtzoglou E., Tsiotias A., Welling G.W. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe* 2011; 17 (6): 478–482. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009
57. Fallani M., Young D., Scott J., Norin E., Amarri S., Adam R. et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breastfeeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51 (1): 77–84. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d1b11e
58. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007; 5 (7): 177. DOI:10.1371/journal.pbio.0050177
59. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444 (7122): 1022–1025. DOI: 10.1038/4441022a
60. Agans R., Rigsbee L., Kenche H., Michail S., Khamis H.J., Paliy O. Distal Gut Microbiota Of Adolescent Children Is Different From That Of Adults. *FEMS Microbiol Ecol* 2011; 77 (2): 404–412. DOI:10.1111/j.1574-6941.2011.01120.x

Поступила 31.01.18

Received on 2018.01.31

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.