

Метаболическая активность кишечной микрофлоры у новорожденных детей при различном способе родоразрешения

И.В. Николаева¹, Г.С. Шайхиева¹, В.А. Анохин¹, А.Д. Царегородцев², И.Х. Шарафутдинов³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГАУЗ «Клиника медицинского университета», Казань, Россия

Metabolic activity of intestinal microflora in newborns with a different mode of delivery

I.V. Nikolaeva¹, G.S. Shaikhieva¹, V.A. Anokhin¹, A.D. Tsaregorodtsev², I.Kh. Sharafutdinov³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Clinic of the medical university, Kazan, Russia

Изучены микробный состав и метаболическая активность кишечной микробиоты у 20 детей, рожденных путем кесарева сечения (основная группа), и 20 детей, рожденных, вагинальным путем (контрольная группа). У 4 (20%) детей основной группы и 6 (30%) детей контрольной группы бактериологическим методом из мекония выделены бифидобактерии в концентрации 105–1010 КОЕ/г. У детей обеих групп независимо от способа родоразрешения методом газожидкостной хроматографии выявлена метаболическая активность различных представителей кишечной микрофлоры, показатели которой были существенно ниже, чем у детей грудного возраста. Абсолютное и относительное содержание короткоцепочечных жирных кислот в меконии у детей обеих групп не различались. Данные газожидкостной хроматографии указывают на метаболическую активность микробиоты мекония, в составе которой доминируют анаэробные популяции микробов и имеется высокая доля протеолитической и условно-патогенной флоры. Полученные данные подтверждают наличие процесса внутриутробной транслокации микробов от матери к ребенку и свидетельствуют о важности микрофлоры будущей матери в процессе формирования кишечной микробиоты ребенка.

Ключевые слова: новорожденный, кесарево сечение, меконий, микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты, газожидкостная хроматография.

Для цитирования: Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Анохин В.А., Царегородцев А.Д., Шарафутдинов И.Х. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у новорожденных детей при различном способе родоразрешения. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 81–86. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-81-86>

The authors studied microbial composition and metabolic activity of the intestinal microbiota in 20 babies born by caesarean section (main group) and 20 babies born vaginally (control group). There were isolated bifidobacteria from meconium at a concentration of 105–1010 CFU/g by the bacteriological method in 4 (20%) children of the main group and 6 (30%) children in the control group. The gas-liquid chromatography revealed the metabolic activity of various representatives of the intestinal microflora in children of both groups, regardless of the mode of delivery; the indicators of metabolic activity were significantly lower than in the infants. The children in both groups had similar absolute and relative content of short-chain fatty acids in meconium. The data of gas-liquid chromatography indicate the metabolic activity of the meconium microbiota, which is dominated by anaerobic microbial populations and there is a high proportion of proteolytic and conditionally pathogenic flora. The data obtained confirm the process of intrauterine translocation of microbes from mother to child and indicate the importance of the microflora of the future mother in the process of forming the intestinal microbiota of the child.

Key words: newborn, cesarean section, meconium, microbiota, short-chain fatty acids, gas-liquid chromatography.

For citation: Nikolaeva I.V., Shaikhieva G.S., Anokhin V.A., Tsaregorodtsev A.D., Sharafutdinov I.H. Metabolic activity of intestinal microflora in newborns with a different mode of delivery. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(2): 81–86 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-81-86>

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Николаева Ирина Венидиктовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6646-302X e-mail: irinanicolaeva1962@mail.ru

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

Анохин Владимир Алексеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2794-0989

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Царегородцев Александр Дмитриевич – д.м.н., проф., советник ректора Российского национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Шарафутдинов Ильнур Хасанович – гл. врач Клиники медицинского университета

420012 Казань, ул. Толстого, д. 4

Кишечная микробиота человека в настоящее время является предметом пристального изучения ученых всего мира в связи с тем, что обеспечивает биохимическое, метаболическое, иммунологическое равновесие и колонизационную резистентность к инфекционным возбудителям, необходимые для поддержания гомеостаза человеческого организма [1, 2]. Формирование микробиоты ребенка – мультифакторный процесс, который зависит от гестационного возраста, способа родоразрешения, типа вскармливания, антибактериальной терапии, санитарно-гигиенических условий окружающей среды и других факторов [3, 4]. Во всех странах отмечается значительный рост частоты родоразрешения путем кесарева

сечения, достигающей 60–70% в отдельных странах; в Российской Федерации этот показатель составляет 18–28%. Имеются данные о неблагоприятном влиянии кесарева сечения на процесс развития кишечной микрофлоры и иммунной системы у детей, что ассоциируется с более высокой частотой возникновения у них некоторых заболеваний (атопический дерматит, диарея, целиакия и др.) [5, 6]. Кишечная микробиота детей, рожденных путем кесарева сечения, характеризуется низким содержанием бактероидов, бифидобактерий и лактобактерий и преобладанием микробов рода *Clostridium*, а также микробов кожи *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* и *Propionibacterium spp.* [7–11].

В настоящее время недостаточно изучен вопрос об особенностях микробной колонизации в неонатальном периоде у детей после оперативного родоразрешения. Классический бактериологический метод исследования фекалий по современным представлениям недостаточно информативен для оценки состояния кишечной микробиоты, поскольку дает неполное представление о видовом составе микробов и не позволяет судить о функциональном состоянии кишечной микрофлоры [12]. В настоящее время в клинической практике и научных исследованиях широко используется метод газожидкостной хроматографии, основанный на определении метаболической активности кишечной микрофлоры по спектру и уровню короткоцепочечных жирных кислот, обнаруживаемых в фекалиях [13, 14]. В норме под действием анаэробной микрофлоры кишечника в процессе ферментации углеводов образуются различные короткоцепочечные жирные кислоты: уксусная (C_2), пропионовая (C_3), масляная (C_4), изомасляная (iC_4), валериановая (C_5), изовалериановая (iC_5), капроновая (C_6), изокапроновая (iC_6). Короткоцепочечные жирные кислоты имеют важнейшее значение для жизнедеятельности человеческого организма, поскольку стимулируют пролиферацию кишечного эпителия, поддерживают жизнедеятельность нормальной микрофлоры, обладают антибактериальной, антиканцерогенной, противовирусной и иммуномодулирующей активностью, а также участвуют в поддержании электролитного баланса [15]. При различных патологических состояниях желудочно-кишечного тракта, применении антибиотиков состав и метаболизм кишечной микрофлоры изменяется. В настоящее время изучена метаболическая активность кишечной микрофлоры у здоровых детей, у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, а также при гастроэнтерологических заболеваниях и кишечных инфекциях различной этиологии [16–19].

Целью исследования явилось изучение микробного состава и метаболической активности кишечной

микрофлоры у новорожденных детей при различном способе родоразрешения.

Характеристика детей и методы исследования

Когортное проспективное исследование проводилось на базе отделения новорожденных роддома им. В.С. Груздева ГАУЗ «Клиника медицинского университета», клинико-диагностической лаборатории «Ситилаб» (г. Казань). Обследованы 40 новорожденных детей. В исследование были включены здоровые доношенные дети (срок гестации 37–40 нед) с массой тела при рождении не менее 2900 г и оценкой по шкале Апгар 7–10 баллов. Основную группу составили 20 детей, рожденные путем кесарева сечения, которое проводилось с целью профилактики несостоятельности рубца на матке после предыдущих оперативных родов, а также при ягодичном предлежании плода. В контрольную группу вошли 20 детей, рожденных путем вагинальных родов. Группы были сопоставимы по характеру течения антенатального и перинатального периодов и состоянию здоровья матерей и новорожденных детей (табл. 1, 2). Все дети при рождении были клинически здоровы и выписаны из родильного дома на 4–5-е сутки жизни. Дети, рожденные вагинальным путем, приложены к груди в родильном зале, рожденные путем кесарева сечения – в конце 1-х суток жизни.

Бактериологическое исследование мекония проводили в соответствии с Отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003, приказ Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003). Количественное содержание выделенных микроорганизмов выражали в виде десятичного логарифма (\lg КОЕ/г).

Определение спектра короткоцепочечных жирных кислот в меконии проводили методом газожидкостной хроматографии. Изучали абсолютное содержание короткоцепочечных кислот с изомерами: уксусной, пропионовой, изомасляной, масляной, изовалериановой, валериановой, изокапроновой и капроновой кислот, а также отношение суммы изокилот к сумме соответствующих неразветвленных жирных кислот и анаэробный индекс.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10, табличного редактора Microsoft Excel 2007. Вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (p) считали равной менее 0,05.

Результаты

При бактериологическом исследовании мекония рост микрофлоры не выявлен у 30 (75%*) детей. У 10 (25%) детей в меконии обнаружены бифидобак-

* Здесь и далее процент вычислен условно, так как число детей меньше 100.

Таблица 1. Характеристика течения антенатального периода в исследуемых группах
Table 1. Characteristics of the antenatal period in the studied groups

Показатель	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)	p
Средний возраст матери, годы	30±5,4	27±5,5	>0,05*
Течение беременности:			
кольпит	4 (20%)	6 (30%)	>0,05**
угроза прерывания	6 (30%)	2 (10%)	>0,05**
бактериурия	4 (20%)	2 (10%)	>0,05**
инфекция мочевых путей	6 (30%)	2 (10%)	>0,05**
железодефицитная анемия	10 (50%)	10 (50%)	>0,05***
острая респираторная вирусная инфекция	0	4 (20%)	—

Примечание: * – двусторонний t-тест, ** – F-критерий, *** – критерий χ^2 .

Таблица 2. Характеристика детей, рожденных путем кесарева сечения (основная группа) и вагинальных родов (контрольная группа)

Table 2. Characteristics of children born by caesarean section and vaginal birth

Показатель	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)	p
Средняя масса тела при рождении, г	3605±626	3512±494	>0,05*
Средний гестационный срок, нед	39	39	>0,05*
Мужской пол	8 (40%)	10(50%)	>0,05**
Женский пол	12 (60%)	10 (50%)	>0,05**
Оценка по шкале Апгар, баллы	8	8	>0,05*

Примечание: * – двусторонний t-тест, ** – критерий χ^2 .

тери (у 4 в количестве 10^5 КОЕ/г, у 6 – в количестве 10^{10} КОЕ/г). Бифидофлора выявлена у 4 (20%) детей, рожденных вагинальным путем, и у 6 (30%) детей, рожденных путем кесарева сечения.

У всех новорожденных детей, независимо от способа родоразрешения, в меконии установлена метаболическая активность различных представителей кишечной микрофлоры, однако степень активности была существенно ниже аналогичных показателей микробиоты здоровых грудных детей (табл. 3). Абсолютное и относительное содержание короткоцепочечных жирных кислот в меконии у детей обеих групп достоверно не различалось. В обеих группах выявлена низкая концентрация всех короткоцепочечных кислот, причем наиболее низким было содержание уксусной кислоты. В общем спектре короткоцепочечных кислот была повышена доля пропионовой, масляной и изоокислот. Индекс изоокислот был повышенным в обеих группах в равной степени. Анаэробный индекс также в равной степени смещен в сторону отрицательных значений (–0,36).

Обсуждение

Желудочно-кишечный тракт содержит разнообразное и сложное микробное сообщество, которое играет ключевую роль в здоровье человека. В последние годы выявлено, что метаболиты кишечных микроорганизмов существенно влияют на физиологию и патологию хозяина [20, 21]. Колонизация кишечника микробами в раннем возрасте

имеет решающее значение для развивающейся иммунной системы новорожденных, метаболической функции и потенциально будущего здоровья. Ранее считалось, что развитие плода происходит в «стерильной» среде и микробная колонизация ребенка начинается во время родов при его прохождении через родовые пути матери. Данные представления существенно изменились в последнее десятилетие с внедрением молекулярно-генетических методов исследования микрофлоры человека. Бактерии различных родов обнаружены в плаценте, околоплодных водах, пуповинной крови и меконии новорожденных [22–24]. Выявлено существенное влияние срока родов, способа родоразрешения, характера вскармливания, антибактериальной терапии на процесс микробной колонизации новорожденных детей [4, 5, 7, 10].

Известно, что в толстой кишке при ферментации полисахаридов (неперевариваемых пищевых волокон и эндогенных субстратов) под воздействием анаэробных бактерий образуются короткоцепочечные жирные кислоты. Основным источником исходных субстратов сахаролитического брожения и протеолиза служат гликопротеиды слизи, гликокаликс, отмершие клетки эпителия и «остаточные» белки [16]. Определение содержания различных короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях дает наиболее полное представление о составе микрофлоры кишечника, что невыполнимо при использовании классиче-

Таблица 3. Концентрации короткоцепочечных жирных кислот в меконии у детей в зависимости от способа родов
Table 3. Concentrations of short-chained fatty acids in meconium, depending on the method of delivery

Спектр кислот	Кесарево сечение (n=20)		Вагинальные роды (n=20)		Норма	
	абс.	отн. (ед.)	абс.	отн. (ед.)	абс.	отн. (ед.)
Уксусная (C ₂)	0,113±0,06 мг/г	0,745±0,06	0,114±0,05 мг/г	0,736±0,08	4,77±0,95 мг/г	0,938±0,039
Пропионовая (C ₃)	0,027±0,014 мг/г	0,185±0,07	0,029±0,014 мг/г	0,187±0,08	0,14±0,03 мг/г	0,028±0,002
Масляная (C ₄)	0,013±0,014 мг/г	0,069±0,04	0,013±0,014 мг/г	0,075±0,05	0,17±0,03 мг/г	0,034±0,003
ИзоСп	0,013±0,007 мг/г	0,079±0,03	0,010±0,004 мг/г	0,061±0,02	0,128±0,030 мг/г	0,024±0,002
ИзоСп/Сп, ед.	0,793±0,6		0,605±0,4		0,485±0,052	
АИ, ед.	-0,352±0,12		-0,378±0,17		-0,065±0,006	

Примечание. АИ – анаэробный индекс.

ского бактериологического анализа [13]. Каждая короткоцепочечная кислота образуется в процессе ферментации полисахаридов бактериями определенного вида, что позволяет судить о наличии и функциональной активности конкретных представителей кишечной микрофлоры. Короткоцепочечные кислоты представляют собой насыщенные жирные кислоты с прямой цепью, состоящие из атомов углерода. В кишечном тракте человека преобладают ацетат (уксусная кислота), пропионат (пропионовая кислота) и бутират (масляная кислота). Метаболиты кишечной микрофлоры участвуют в поддержании электролитного баланса в просвете кишечника, оказывают влияние на энергетический метаболизм, секрецию гормонов и служат своеобразными иммуномодуляторами. Одна из функций кислот также заключается в стимуляции жизнедеятельности нормальной микрофлоры [25]. При различных состояниях желудочно-кишечного тракта метаболизм, всасывание и соотношение разных видов короткоцепочечных жирных кислот меняются.

В нашей работе у новорожденных детей в меконии обнаружен весь спектр короткоцепочечных жирных кислот, однако абсолютное содержание их было очень низким по сравнению с таковым у детей старше 1 мес жизни. Спектр, концентрация и относительное содержание короткоцепочечных кислот в меконии не зависели от способа родоразрешения. В обеих группах наиболее низким (по сравнению с таковым у детей грудного возраста) было содержание уксусной кислоты. Известно, что уксусная кислота представляет собой метаболит облигатной микрофлоры и низкие показатели ее абсолютного или относительного содержания свидетельствуют о малой численности бифидо- и лактобактерий. В меконии новорожденных детей независимо от способа родоразрешения в общем спектре короткоцепочечных кислот была повышена доля пропионовой и масляной кислот, что свидетельствует об активности условно-патогенной флоры и строгих анаэробов (бактероидов, зубактерий, фузобактерий, копрококков и др.), которые продуцируют данные кислоты.

Известно, что сумма изокилот служит признаком активности протеолитической микрофлоры (*E. coli*, фекальные стрептококки), использующей в качестве питательного субстрата продукты белкового метаболизма. Повышение уровня изокилот свидетельствует о повышении протеолитической активности факультативных и остаточных аэробных и анаэробных микроорганизмов. Индекс изокилот отражает соотношение протеолитической и сахаролитической активности анаэробной микрофлоры. Данный показатель был повышен в обеих сравниваемых группах (в основной – 0,793; в контрольной – 0,605; $p > 0,05$). Полученные изменения указывают на преобладании протеолитической микрофлоры в меконии новорожденных.

Анаэробный индекс микрофлоры мекония в обеих группах был резко смещен в сторону отрицательных значений ($-0,36 \pm 0,16$). Известно, что данный показатель характеризует численное отношение строгих анаэробов к аэробам, а также к факультативно-анаэробным популяциям. Анаэробный индекс принимает отрицательные значения в случае преобладания в структуре микробиоценоза анаэробных популяций.

Заключение

Результаты анализа методом газожидкостной хроматографии и бактериологического исследования свидетельствуют о наличии и функциональной активности микробиоты мекония, что подтверждает гипотезу о внутриутробном этапе микробной колонизации плода. Микробиота мекония независимо от способа родоразрешения характеризуется доминированием анаэробных популяций микробов и высокой долей протеолитической и условно-патогенной флоры. Дети, рожденные здоровыми женщинами путем кесарева сечения и вагинальным путем, имеют равный «внутриутробный микробиологический старт», что служит важным доказательством роли микробиоты будущей матери в процессе формирования кишечной микробиоты ребенка. Неблагоприятные тенденции в процессе постнатального формирования кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения, несомненно,

связаны с отсутствием экспозиции вагинальной и кишечной микрофлоры матери в родах, а также антибактериальной терапией и более длительным пребыванием матери и ребенка в родильном доме. Разработка алгоритма назначения антибиотиков

женщинам после операции кесарева сечения, раннее прикладывание к груди и назначение пробиотиков после рождения, с нашей точки зрения, может существенно улучшить характер микробной колонизации детей, рожденных путем кесарева сечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В.* Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 300. [Bondarenko V.M., Matsulevich 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. *Thursby E., Juge N.* Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 2017; 474(11): 1823–1836. DOI: 10.1042/BCJ20160510
3. *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
4. *Biasucci G., Rubini M., Riboni S., Morelli L., Bessi E., Retetangos C.* Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev* 2010; 86(1):13–18. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004
5. *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
6. *Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T.* Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(4): 634–642. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x
7. *Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T., Nomoto K., Kawashima K., Nagata S. et al.* Ontogenesis of the Gut Microbiota Composition in Healthy, Full-Term, Vaginally Born and Breast-Fed Infants over the First 3 Years of Life: A Quantitative Bird's-Eye View. *Front Microbiol* 2017; 8: 1388–1397. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01388
8. *Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T., Kawashima K., Nagata S., Nomoto K. et al.* Sensitive quantitative analysis of the meconium bacterial microbiota in healthy term infants born vaginally or by cesarean section. *Front Microbiol* 2017; 7: 1997–2006. DOI:10.3389/fmicb.2016.01997
9. *Tsuji H., Oozeer R., Matsuda K., Matsuki T., Ohta T., Nomoto K. et al.* Molecular monitoring of the development of intestinal microbiota in Japanese infants. *Benef Microbes* 2012; 3(2): 113–125. DOI:10.3920/BM2011.0038
10. *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. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* 2009; 6(90): 852–856. (in Russ)]
11. *Dominguez-Bello M., Elizabeth K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N. et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *PNAS* 2010; 107(26): 11971–11975. DOI: 10.1073/pnas.1002601107
12. *Булатов В.П., Камалова А.А., Удачина Э.И., Зинкевич О.Д., Сафина Н.А., Шакирова А.Р.* Современные методы диагностики дисбактериоза кишечника. *Практическая медицина* 2010; 6(45): 50–54. [Bulatov V.P., Kamalova A.A., Udachina E.I., Zinkevich O.D., Safina N.A., Shakirova A.R. Modern methods of diagnostics intestinal dysbiosis. *Prakticheskaya meditsina* 2010; 6(45): 50–54. (in Russ)]
13. *Мескина Е.Р.* Особенности микробиоты у детей с отягощенным преморбидным состоянием при вирусных диареях. Способы коррекции нарушений. *РМЖ* 2011; 19(18):1126–1130. [Meskina E.R. Features of child's microbiota with a burdened premorbid state with viral diarrhea. Methods of correcting violations. *RMZh* 2011; 19(18): 1126–1130. (in Russ)]
14. *Ардатская М.Д., Минушкин О.Н.* Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. *Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum)* 2006; 2: 4–17. [Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. Modern principles of diagnosis and pharmacological correction. *Gastroenterologiya (Suppl to Consilium Medicum)* 2006; 2: 4–17. (in Russ)]
15. *Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn A.N., Mackay C.R., Macia L.* The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91–119. DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9
16. *Захарова И.Н., Суян Н.Г., Ардатская М.Д.* Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей раннего возраста с нарушениями пищеварения. Эффективная фармакотерапия 2011; 29: 16–21. [Zaharova I.N., Sugyan N.G., Ardatskaya M.D. Metabolic activity of intestinal microflora in young children with digestive disorders. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2011; 29: 16–21. (in Russ)]
17. *Мартынова Г.П., Коган Н.В., Соловьева И.А.* Нарушения метаболической активности кишечной микрофлоры и местного иммунитета при ротавирусной инфекции. *Детские инфекции* 2014; 13(2): 5–8. [Martynova G.P., Kogan N.V., Solov'eva I.A. Disturbance of metabolic activity of intestinal microflora and local immunity of rotavirus infection. *Detskie infektsii* 2014; 13(2): 5–8. (in Russ)]
18. *Богданова С.В., Сенцова Т.Б., Денисова С.Н., Ильенко Л.И., Ревякина В.А., Тарасова О.В. и др.* Метаболическая активность кишечной микрофлоры и характер сенсibilизации при различных видах вскармливания у здоровых детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 5: 135–142. [Bogdanova S.V., Sentsova T.B., Denisova S.N., Il'enko L.I., Revyakina V.A., Tarasova O.V. The metabolic activity of the enteric microflora and the pattern of sensitization in different types of feeding in healthy infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2015; 5: 135–142. (in Russ)]
19. *Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О., Беглашвили Л.В.* Метаболические эффекты пробиотической терапии при вирусных диареях у детей. *РМЖ* 2010; 18(20): 1232–1236. [Mazankova L.N., Il'ina N.O., Beglashvili L.V. The metabolic effects of probiotic therapy in viral diarrhea in children. *RMZh* 2010; 18(20): 1232–1236. (in Russ)]
20. *Pluznick J.* Gut microbes and host physiology: what happens when you host billions of guests? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 91. DOI: 10.3389/fendo.2014.00091

21. Li L., Ma L., Fu P. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and kidney diseases. 2017; 11: 3531–3542. Drug Design, Development and Therapy DOI: 10.2147/DDDT.S150825
22. Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Trans Med 2014; 6: 237. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599
23. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L., Fadrosh D.W., Nikita 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
24. 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
25. Захарова И.Н., Ардатская М.Д., Свиницкая В.И., Сугян Н.Г., Елезова Л.И., Гадзова И.С. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей на фоне применения синбиотика, содержащего bifidobacterium bb-12, lactobacillus acidophilus la-5 и фруктоолигосахарид. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2011; 90(3): 118–123. [Zaharova I.N., Ardatskaya M.D., Svinitskaya V.I., Sugyan N.G., Elezova L.I., Gadzova I.S. Metabolic activity of intestinal microflora in children with the use of a synbiotic containing bifidobacterium bb-12, lactobacillus acidophilus la-5 and fructooligosaccharide. Pediatrics 2011; 90(3): 118–123. (in Russ)]

Поступила: 14.11.18

Received on: 2018.11.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.