

Получена: 17 сентября 2022 / Принята: 19 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.027

УДК 616.3-008.87-053.3

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СТАНОВЛЕНИЯ И ДИНАМИКИ МИКРОБИОТЫ У МЛАДЕНЦЕВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Зарина Қ. Мейірманова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4997-6704>

Марина А. Моренко¹, <https://orcid.org/0000-0001-9553-3560>

Ксения В. Шнайдер¹, <https://orcid.org/0000-0002-4919-1878>

Бакыткуль Ж. Токтабаева², <https://orcid.org/0000-0001-5899-1247>

Самат С. Кожакметов³, <https://orcid.org/0000-0001-9668-0327>

Ирина Н. Захарова⁴,

Арайлым Қ. Дүйсебаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4249-7652>

Мадина Р. Гатауова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6517-192X>

¹ НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

³ ЧУ «Центр наук о жизни» АОО «Назарбаев Университет», г. Астана, Республика Казахстан;

⁴ Кафедра педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», г. Москва, Россия Федерация.

Резюме

Актуальность: Микробиом человека представляет собой сложную и динамичную экосистему. Он играет важную роль в метаболизме и физиологии хозяина. Исследования показывают критическую взаимосвязь между микробиомом человека и метаболизмом хозяина. Взаимодействие между микробиомом и метаболизмом хозяина влияет на здоровье и болезни человека. Требуется дополнительные исследования с использованием новых технологий, чтобы лучше понять формирование микробиоты.

Цель: Общая характеристика современных сведений о траекториях формирования микробиома младенцев.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных публикаций, находящихся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cyberleninka. Проанализирован ряд оригинальных публикаций и обзоров по направлению исследования за последние 10 лет. В результате поиска нами было изучено 1695 зарубежных и русскоязычных публикаций, из них в данный обзор вошли 78 публикаций. **Критерии включения:** Публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. **Критерии исключения:** краткие отчеты, газетные статьи и мнение экспертов в виде коротких сообщений.

Результаты и выводы: Мы проанализировали современные данные по микробиому кишечника младенцев и оценили влияние способа родов и кормления на его формирование. В отличие от младенцев, родившихся естественным путем, микробиота кишечника младенцев, родившихся путем кесарева сечения, показала значительно меньшее сходство с их материнским микробиомом. Значительное влияние на состав и функции микробиоты на ранних стадиях оказывает вид вскармливания (естественное или искусственное), а также введение прикорма в рацион младенцев. Состав микробиоты и экологическая сеть имели отличительные особенности под влиянием социальных детерминантов здоровья. Эти результаты создают основу для понимания взаимодействия между микробиомом кишечника и организмом человека в раннем возрасте.

Ключевые слова: микробиом младенцев, кишечный микробиом, дети.

Abstract

THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF THE FORMATION AND DYNAMICS OF THE INFANTS' MICROBIOTA. LITERATURE REVIEW

Zarina K. Meiirmanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4997-6704>

Marina A. Morenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-9553-3560>

Kseniya V. Shnaider¹, <https://orcid.org/0000-0002-4919-1878>

Bakytul Zh. Toktabayeva², <https://orcid.org/0000-0001-5899-1247>

Samat S. Kozhakhmetov³, <https://orcid.org/0000-0001-9668-0327>

Irina N. Zakharova⁴,

Arailym K. Duysebaeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-4249-7652>

Madina R. Gatauova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6517-192X>

1NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;

2NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

3. "Center for Life Sciences", "Nazarbayev University", Astana, Republic of Kazakhstan;

4. Department of Pediatrics named after academician G.N. Speransky, «National Medical Research Center for Children's Health», Moscow, Russian Federation.

Relevance: The human's microbiome is a complex and dynamic ecosystem. It plays an important role in the metabolism and physiology of the individual. Research shows a critical relationship between the human microbiome and individual's metabolism. The interaction between the microbiome and human's metabolism affects human health and disease. The more researches are needed with the usage of new technologies for better understanding the formation of the microbiota.

The Aim: General characteristics of modern information about the trajectories of the formation of the microbiome of infants.

Search strategy: The search for publicly available scientific publications was carried out using the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cyberleninca. A number of original publications and reviews in the field of research over the past 10 years have been analyzed. As a result of the search, we studied 1695 foreign and russian-language publications, of which 78 publications were included in this review.

Inclusion criteria: Evidence level A, B publications: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. **Exclusion criteria:** short reports, newspaper articles and expert opinion in the form of short messages.

Results and conclusions: We have analyzed current data on the infant's gut microbiome and assessed the impact of delivery and feeding patterns on its development. Unlike infants born vaginally, the gut microbiota of infants born by caesarean section showed significantly less similarity to their maternal microbiome. The type of feeding (natural or artificial), as well as the introduction of complementary foods into the diet of infants, has a significant impact on the composition and functions of the microbiota in the early stages. The composition of the microbiota and the ecological network had distinctive features influenced by the social determinants of health. These results form the basis for understanding the interaction between the gut's microbiome and the human's body at an early age.

Key words: infant microbiome, gut microbiome, children.

Түйіндеме

НӨРЕСТЕЛЕРДЕГІ МИКРОБИОТАНЫҢ ҚАЛЫПТАСУЫ МЕН ДИНАМИКАСЫ МӘСЕЛЕСІНІҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Зарина Қ. Мейірманова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4997-6704>

Марина А. Моренко¹, <https://orcid.org/0000-0001-9553-3560>

Ксения В. Шнайдер¹, <https://orcid.org/0000-0002-4919-1878>

Бакыткуль Ж. Токтабаева², <https://orcid.org/0000-0001-5899-1247>

Самат С. Кожаметов³, <https://orcid.org/0000-0001-9668-0327>

Ирина Н. Захарова⁴,

Арайлым Қ. Дүйсебаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4249-7652>

Мадина Р. Гатауова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6517-192X>

¹ «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ «Өмір туралы ғылымдар орталығы» ЖМ, «Назарбаев Университеті» БАҰ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ Академик Г.Н. Сперанский атындағы педиатрия кафедрасы, Балалар денсаулығының ұлттық медициналық ғылыми орталығы, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы.

Өзектілігі: Адам микробиомасы күрделі және динамикалық экожүйе құрайды. Ол иесінің зат алмасуы мен физиологиясында маңызды рөл атқарады. Зерттеулер нәтижесі адам микробиомасы мен иесінің метаболизмі арасындағы маңызды қарым-қатынасты көрсетеді. Адам денсаулығы мен ауруларына микробиома мен иесінің метаболизмі арасындағы өзара әрекеттесу әсер етеді. Микробиотаның қалыптасуын жақсырақ түсіну үшін жаңа технологияларды қолдану арқылы көбірек зерттеулер қажет.

Мақсаты: Нәрестелердің микробиомасының қалыптасу траекториялары туралы қазіргі ақпараттардың жалпы сипаттамасы.

Іздеу стратегиясы: Жалпыға қолжетімді ғылыми жарияланымдарды іздеу келесі ғылыми басылымдардың дерекқорлары мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің көмегімен жүзеге асырылды: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cyberleninca. Соңғы 10 жылдағы зерттеу саласындағы бірқатар түпнұсқа жарияланымдар мен шолулар сарапталды. Ізденіс нәтижесінде 1695 шетелдік және орыс тілді басылымдарды зерттедік, оның ішінде 78

басылым осы шолуға қосылды. *Қосу критерийлері:* А, В дәлелділік деңгейінің жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. *Шығару критерийлері:* қысқаша есептер, газет мақалалары және қысқа хабарламалар түріндегі сарапшылардың пікірі.

Нәтижелер мен қорытындылар: Біз нәрестенің ішек микробиомасы туралы ағымдағы деректерді талдадық және оның қалыптасуына босану және тамақтандыру түрінің әсерін бағаладық. Қынаптық жолмен туылған нәрестелерден айырмашылығы, кесарь тілігі арқылы туған нәрестелердің ішек микробиотасының аналық микробиомаға ұқсастығы айтарлықтай аз болды. Тамақтандыру түрі (табиғи немесе жасанды), сондай-ақ нәрестелердің рационына қосымша тағамдарды енгізу ерте кезеңдердегі микробиотаның құрамы мен функцияларына айтарлықтай әсер етеді. Денсаулықтың әлеуметтік детерминанттары әсерінен микробиотаның және экологиялық желінің құрамы ерекше белгілерге ие болды. Бұл нәтижелер ерте жаста ішек микробиомасы мен адам ағзасының өзара әрекеттесуін түсінуге негіз болады.

Түйінді сөздер: нәресте микробиомасы, ішек микробиомасы, балалар.

Библиографическая ссылка:

Мейрманова З.Қ., Моренко М.А., Шнайдер К.В., Токтабаева Б.Ж., Кожакметов С.С., Захарова И.Н., Дүйсебаева А.Қ., Гатауова М.Р. Современное состояние проблемы становления и динамики микробиоты у младенцев. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 232-242. doi 10.34689/SH.2023.25.1.027

Meirmanova Z.K., Morenko M.A., Shneider K.V., Toktabayeva B.Zh., Kozhakhmetov S.S., Zakharova I.N., Duysebaeva A.K., Gatauova M.R. The current state of the problem of the formation and dynamics of the infants' microbiota. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 232-242. doi 10.34689/SH.2023.25.1.027

Мейрманова З.Қ., Моренко М.А., Шнайдер К.В., Токтабаева Б.Ж., Кожакметов С.С., Захарова И.Н., Дүйсебаева А.Қ., Гатауова М.Р. Нәрестелердегі микробиотаның қалыптасуы мен динамикасы мәселесінің қазіргі жағдайы. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 232-242. doi 10.34689/SH.2023.25.1.027

Актуальность

В последние годы отмечается большой интерес к проблеме формирования микробиоты кишечника у детей, особенно в раннем возрасте. Прежде всего, это обусловлено тем, что в представлении о микробиоценозе различных биотопов организма человека произошли значительные изменения, и сегодня появилась возможность генотипического подхода к идентификации многочисленного микробного сообщества и ранее не изученных видов бактерий. Это стало возможным с появлением метагеномики - науки, изучающей последовательность фрагментов ДНК смешанной микробной популяции, включая культивируемые и, что особенно актуально, некультивируемые виды микроорганизмов [1]. Микробиом человека – это сообщество бактерий, которое каждый из нас имеет внутри и снаружи своего тела.

Цель: показать общие современные сведения о состоянии проблемы становления и динамики микробиома у младенцев путем проведения обзора литературы.

Стратегия поиска:

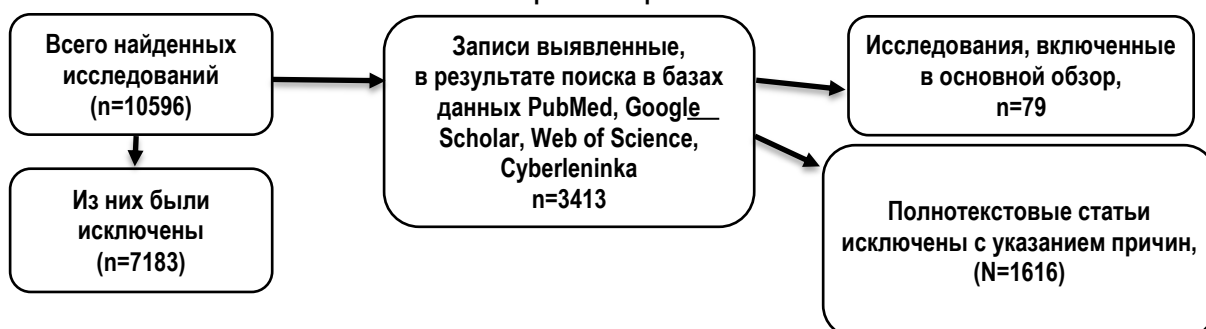
Нами был проведен поиск источников, по ключевым словам: микробиом младенцев, кишечный микробиом, дети - в научных базах PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cyberleninka. Глубина поиска составила 10 лет (с 2013 по 2022 г). Источники отбирались в соответствии с целью обзора литературы. Преимущество отдавалось публикациям в рецензируемых изданиях. На первом этапе был отобран общий массив статей, из которого были отфильтрованы наиболее подходящие по ключевым словам и контексту. В результате поиска нами было изучено 3413 зарубежных и русскоязычных публикаций.

На втором этапе производился анализ источника и выделение информационных блоков, после исключения схожих и повторяющихся работ, для последующего анализа потенциально релевантными были отобраны 1695, из них в данный обзор вошли 79 публикаций.

Критерии включения: Публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования.

Критерии исключения: краткие отчеты, газетные статьи и мнение экспертов в виде коротких сообщений.

Алгоритм отбора статей



Результаты поиска

Формирование микробиома начинается внутриутробно и продолжается на протяжении многих лет постнатально. Результаты научных исследований позволили обнаружить микробные ДНК и клеточные структуры кишечных бактерий в плаценте и амниотической жидкости еще до начала родов, то есть до разрыва плодных оболочек [7, 49, 62].

Сложность структуры микробиома человека отражается в том, что на разных участках тела (кожа, кишечник и дыхательные пути и т.д.) наблюдаются разные микробные сообщества. Человеческая жизнь зависит от триллиона микробных клеток, которые образуя симбиотические отношения, эволюционируют совместно с человеком-хозяином. Взаимодействия между микробиотой и хозяином модулируют важные аспекты нормальной физиологии, метаболизма, иммунитета и неврологической функции хозяина [4,35].

В течение многих лет считалось, что среда внутриутробного развития плода стерильна, а колонизация кишечника младенца начинается во время родов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что плацентарный микробиом имеет не только один специфический и уникальный источник колонизации, а также то, что селективные бактерии, передающиеся от материнских микробиомов, могут способствовать формированию плацентарного микробиома [2].

Микробная колонизация кишечника младенца может начаться до рождения, поскольку дополнительные данные свидетельствуют о микробной колонизации плаценты, амниотической жидкости и пуповины [2].

Обсуждение

Традиционно считается, что микробная колонизация полости рта происходит после рождения, однако исследования последних лет показали, что микробиом человека уже формируется до его рождения. В исследованиях (авторы) сообщалось о присутствии микроорганизмов в амниотической жидкости у 70% беременных женщин и, в частности, о присутствии нескольких оральных микроорганизмов, таких как *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Prevotella* и *Porphyromonas* [8].

Исследователи из Техаса, США *K. Aagaard и соавторы* собрали 320 образцов плаценты в стерильных условиях и обнаружили уникальную нишу микробиома плаценты, которая наиболее близко напоминала микробиом полости рта человека [2,29].

Чтобы оценить происхождение плацентарного микробиома, *Gomez-Arango и соавторы* исследовали беременных женщин, получая микробиоту из трех участков тела: кишечник, ротовая полость и плацента. Во всех образцах были обнаружены *Prevotella*, *Streptococcus* и *Veillonella*. Микробиом плаценты не содержал особых основных микроорганизмов по сравнению с микроорганизмами, обитающими в кишечнике и ротовой полости [29].

В течение первых лет жизни микробиота новорожденных очень динамична и претерпевает быстрые изменения состава в направлении стабильной взрослой структуры, которая содержит различные

микробные сообщества уникального состава и функции в определенных участках тела [8].

Различные региональные поверхности кожи имеют разный состав и специфичность микробных сообществ, что подтверждается исследованием микробиома кожи [25,12]. На коже человека находятся самые разнообразные сообщества комменсалов в организме, насчитывающие более 1000 различных видов бактерий из 19 различных типов [42]. Хотя существуют уникальные особенности конкретных участков кожи, некоторые общие черты микробных сообществ кожи отражают общую физиологию кожи. Исследования также продемонстрировали различия в микробиомах кожи на разных этапах жизни. Например, дети до пубертатного периода, имеют более низкое относительное содержание видов *Corynebacterium* и *Cutibacterium* и большее разнообразие кожных грибов по сравнению с более половозрелыми [37].

Микробиом кожи младенцев может дать большое представление о разнообразии бактерий и поэтому является особенно активной областью исследований [20,39]. Дети в возрасте от 2 дней имеют специфические различия в микробиомах кожи, которые могут повлиять на будущее развитие заболевания [39,6].

Неонатальный и младенческий периоды являются важными этапами в формировании микробного сообщества кишечника [18, 64].

На микробную колонизацию кишечника после рождения влияет ряд факторов, включая гестационный возраст, способ родов, индекс массы тела матери, методы кормления младенцев, воздействие антибиотиков, генетику младенцев, окружающая среда и количество детей в семье. Кроме того, тип родов (естественные или кесарево сечение) является важным фактором, определяющим раннюю колонизацию кишечника новорожденных [23].

Сразу после рождения бактериальные ниши в разных средах обитания новорожденного (ротовой, носоглоточной, коже и кишечнике) очень похожи друг на друга [60].

Дети, рожденные при естественных родах, первоначально получают свою кишечную микробиоту из материнских вагинальных и фекальных источников, в то время как дети, рожденные путем кесарева сечения, первоначально колонизируются микробиотой, связанной с кожей матери [51,56,71].

В течении 24–48 часов у младенцев, рожденных через естественные родовые пути, происходит заселение факультативных анаэробных бактерий (*Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*), среди которых преобладают *Lactobacillus* [3,24]. Потребляя кислород, диффундирующий сквозь стену кишечного тракта, они делают бескислородную среду и обеспечивают базу для заселения анаэробными пищеварительными микробами [27]. Через 1–2 дня заселяются облигатные анаэробные бактерии, такие как *Bifidobacterium*, которые обнаруживаются в кишечной микробиоте на протяжении всей жизни. В целом, в толстой кишке находится больше 90% анаэробных микробов, этих как *Bifidobacterium*, *Eubacterium* и *Bacteroides* [24].

Первичная микробиота, в частности *Lactobacillus fermentum*, обеспечивает более низкий pH желудочно-кишечного тракта и оказывает бактериостатическое и антибактериальное действие, а *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, являясь вторичной микробиотой, расщепляют сложные углеводы, выполняющие иммуномодулирующие функции и обеспечивают профилактику инфекций [13].

Проведено сравнительное изучение кишечной микробиоты с использованием методики секвенирования гена 16SPHK на 3, 7, 14-й дни жизни новорожденного. На протяжении всего этого срока у детей после естественных родов содержание микробов-комменсалов увеличивалось более значительно, чем после кесарева сечения [40].

Бактериальный профиль младенцев, рожденных путем кесарева сечения, напоминает бактериальный профиль кожи матери и представлен преимущественно *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Slackia*, *Veillonella* и *Propionibacterium* spp., [52] также *Clostridium difficile* и сохраняются длительно. В 3–4 мес. бактериальное разнообразие было на 70% меньше, чем при естественных родах [58,70].

В течение первого года жизни у детей, рожденных путем кесарева сечения, наблюдались задержка колонизации микробиоты и значительные таксономические различия по сравнению с естественными родами, но эти различия через 5 месяцев после рождения были нивелированы [38].

У младенцев, родившихся естественным путем, по сравнению с младенцами, родившимися с помощью кесарева сечения, кишечная микробиота богата *Bifidobacterium* spp. и в то же время отмечается снижение *Klebsiella* и *Enterococcus* spp. [65]. В другом недавнем исследовании было показано, что у младенцев, рожденных с помощью кесарева сечения, в кишечной микробиоте встречаются реже *B.thetaiotaomicron* или *B. fragilis*.

В систематическом обзоре литературы влияние способа родоразрешения на кишечную микробиоту младенцев указывает на значительную разницу между естественными родами и родоразрешением путем кесарева сечения у детей в первые 3 месяца, а в более позднем возрасте (6-12 месяцев) при введении прикорма, вид родоразрешения оказывал меньшее влияние на состав кишечного микробиома [54,61].

Кроме того, в лонгитудном когортном исследовании не было найдено различие в кишечной микробиоте между кесаревым сечением и естественными родами у детей старше 6 недель после рождения [18].

M.G. Dominguez-Bello et al. удалось сравнить микробиом кожи детей этих двух групп сразу после рождения. При естественных родах он напоминал микробиоту влагалища их матери, а после кесарева сечения оказался больше похож на микробиом поверхности кожи. Эти исследования демонстрируют, что влияние способа родоразрешения на кишечную микробиоту уменьшается или теряется с течением времени [24].

Известно что, грудное молоко - лучшее питание для младенцев, которое имеет уникальные факторы, стимулирующие первичную микробиоту кишечника, включая множество различных сложных

олигосахаридов и иммуномодулирующих компонентов, которые являются источником энергии и жизненно важных питательных веществ для младенцев [30,47].

Большое число исследований показало роль грудного вскармливания или смеси на состав кишечной микробиоты младенца [14, 32,53,72].

Микробиом грудного молока варьируется в зависимости от индекса массы тела матери, географического положения, продолжительности беременности, лактации и способа родов [15,43,75].

Bifidobacterium и *Lactobacillus* spp. присутствуют в грудном молоке, а также в фекалиях матери и новорожденного, что предполагает их потенциальную передачу от матери к ребенку через грудное вскармливание [38,50]. Эти группы бактерий уже давно известны своей полезной ролью в ингибировании колонизации патогенов и в выработке витаминов, модуляции иммунного ответа и поддержании барьерной функции кишечника [28,31]. Доказано, что наряду с *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* spp. в грудном молоке находятся в низких титрах около 400 разновидностей непатогенных бактерий рода *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и других, а также огромное количество их ДНК [10].

В научных работах ряда авторов доказано, что у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, в кишечнике доминируют младенческие виды бифидобактерии таких как *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Bifidobacterium breve* [8,68,79].

У детей, находящихся на искусственном вскармливании, преобладают *C. difficile*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter* spp., *Granulicatella adiacens* и *Bilophila wadsworthia*. У младенцев, получающих прикорм, в кишечной микробиоте преобладают *Ruminococcaceae*, *Bacteroides* spp. и *Lachnospiraceae* из отряда *Clostridia* [9,11,44].

В исследовании *J. Ma и соавторов* из Китая, отмечено, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, по сравнению с младенцами, находящимися на искусственном вскармливании, кишечная микробиота богата *Bifidobacterium* и *Bacteroides* spp., а *Streptococcus* и *Enterococcus* spp. содержатся в меньшем количестве [53].

Грудное вскармливание оказывает существенное влияние на состав кишечной микробиоты младенцев, благодаря преобладанию бифидобактерий в течение первого года жизни [48]. Также становится очевидным, что грудное вскармливание и их последующее воздействие на кишечную микробиоту младенцев оказывают как краткосрочное, так и долгосрочное воздействие на здоровье в более позднем детстве [12,55]. Это было доказано в плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании [5].

Исследователи из США *R. Cabrera-Rubio и соавторы* не ограничились двумя группами, они выделили экстренное кесарево сечение в отдельную категорию. Общая бактериальная нагрузка в молозиве не различалась между группами. Плановое кесарево сечение спровоцировало значительное снижение содержания *Leuconostocaceae* и повышение содержания *Carnobacteriaceae* на более поздних этапах

лактации, что носило долгосрочный характер. Также было отмечено, что бактериальный состав молока после экстренного кесарева сечения больше напоминал таковой при естественных родах, что дало основание предположить возможное участие гормональных механизмов в процессе микробного кастинга [15].

Разделить два коррелирующих фактора: способ родов и прием антибиотика удалось исследователям из Университета Турку и Университетской больницы Турку, где антибиотикопрофилактика перед родами не является обязательной. В их исследованиях было показано, что, представители рода *Bifidobacterium* присутствовали только в грудном молоке женщин, не получающих антибактериальный препарат. Каждый дополнительный день приема матерью антибиотиков был связан с ростом *Pseudomonas* и увеличением числа генов, ответственных за образование биопленок *P. aeruginosa* в материнском молоке [33].

По мере того, как в течение первого года жизни изменяются энергопроизводящие субстраты, изменяется и метаболическая способность микробиома младенца, при этом увеличивается количество генов, связанных с метаболизмом крахмала, центрального углерода и пирувата [8]. Во время отлучения от грудного молока или молочной смеси количество бактерий, ассоциированных с молоком, уменьшается, а количество микробов, способных разлагать сложные полисахариды, такие как *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, увеличивается [44].

Продолжительность грудного вскармливания в целом влияет на состав микробиома, а также на периоды смены микробиоты. Установлено, что в 12 месяцев состав и разнообразие были самыми высокими среди младенцев, отнятых от груди до 6 месяцев, и самыми низкими среди тех, кто все еще находится на грудном вскармливании [26].

Аналогичным образом, было показано, что микробиота младенцев на грудном вскармливании, проживающих в Италии и Буркина-Фасо, довольно тесно связана, несмотря на значительные различия в рационе питания (высокое содержание клетчатки по сравнению с высоким содержанием жира/белка) и окружающей среде (городской и сельской) двух стран. Однако, как только дети были полностью отлучены от груди, в микробиоте детей в Буркина-Фасо преобладали *Bacteroidetes*, в то время как у итальянских детей она была обогащена *Firmicutes* [21].

Ранее предполагалось, что прекращение грудного вскармливания, а не введение дополнительного питания, станет движущей силой перехода к микробиому, подобному взрослому. Однако и то, и другое в разной степени способствует этому переходу у младенцев.

Хотя результаты этих исследований не идентичны, вероятно, из-за различий в технологии, протоколах сбора и обработки, сроках сбора образцов и исследуемых группах населения, они последовательно указывают на то, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, бактериальное разнообразие ниже, чем у детей, находящихся на искусственном вскармливании. Грудное вскармливание является важным предиктором

состава кишечной микробиоты младенцев и прекращение грудного вскармливания связано с переходом к более зрелому, взрослому микробиому.

С введением продуктов прикорма характер кишечной микрофлоры усложняется и становится более разнообразным: увеличивается количество бифидобактерий и других представителей анаэробной флоры, снижается общее количество бифидобактерий и меняется их видовой состав — «младенческие» виды начинают вытесняться «взрослыми» (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium catenulatum*) [36]. Это связано с тем, что в рацион вводятся дополнительные продукты с высоким содержанием белка и клетчатки [44,45]. Таким образом, к 3 годам кишечная микробиота приобретает состав, подобный взрослому. Хотя другие источники предполагают, что кишечная микробиота становится взрослой после 5 лет [19,34,67,77].

Как отмечалось выше, основным фактором изменения кишечной микробиоты у младенцев является введение прикорма в течение первых лет [44]. Например, рандомизированное контрольное исследование американских ученых показало, что введение прикорма, включая каши, фрукты и мясо привело к увеличению разнообразия кишечной микробиоты [63]. Кроме того, ранее было показано, что введение прикорма у младенцев приводит к изменениям в кишечной микробиоте с увеличением числа родов *Bacteroides* и *Prevotella* [74].

Более того, сравнительное исследование кишечной микробиоты детей (от 1 до 6 лет) в сельской местности и городской местности выявило более высокие уровни *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* и более низкие показатели *Firmicutes* и *Proteobacteria* у сельских детей по сравнению с городскими детьми.

Тем не менее, не было никаких различий в микробиоте между двумя группами населения в период исключительно грудного вскармливания. Таким образом, различия в кишечной микробиоте, по-видимому, связаны с различиями в рационе питания. В рационе детей из села было больше пищевых волокон и меньше жира и калорий, а в рационе детей из городской местности было больше жиров, сахаров и животного белка, но меньше клетчатки [22]. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последнее десятилетие в понимании последовательности микробов в кишечнике в раннем возрасте, и так расширяющиеся знания о способности микроорганизмов потреблять различные пищевые соединения, мы на удивление мало знаем о причинно-следственных эффектах диеты на кишечную микробиоту во время прикорма.

Установлено, что, пероральные добавки с пробиотиками у матерей с естественными родами могут увеличить количество *Bifidobacterium* spp. И *Lactobacilli* spp. в грудном молоке.

Разнообразие микробиоты увеличивается с возрастом, пока не станет стабильным составом микробиоты взрослого человека, в котором доминируют три бактериальных типа *Firmicutes* (*Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*), *Bacteroidetes* (*Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* и *Rikenellaceae*) и *Actinobacteria* (*Bifidobacteriaceae* и *Coriobacteriaceae*), которые

являются результатом созревания под влиянием генетики, физиологии кишечника. Воздействие внешних факторов оказывает значительное влияние на развивающийся микробиом, это могут быть условия проживания, включая контакт с родными и с домашними животными [52]. Число детей в семье положительно влияет на бактериальное разнообразие, в возрасте 18 месяцев увеличивается относительная численность Firmicutes и Bacteroides у младенцев с многодетной семьи [46].

По данным Финских исследователей домашние животные вносят свой вклад в микробный состав кишечника в младенчестве. В образцах кала у новорожденных, которые жили с домашними животными, значительно чаще содержали штамм *Bifidobacterium pseudolongum*, чем в домах без домашних животных [59].

Из канадского исследования с небольшой выборкой через 4 месяца после рождения в образцах кала у младенцев, проживающих с домашними животными, имели недостаточное количество Bifidobacteriaceae и преобладание Peptostreptococcaceae [6].

В последующем отчете, оценивающем большую выборку из той же когорты, при анализе образцов фекалий за 3 месяца, было обнаружено, что, в тех семьях, где проживали домашние животные, микробиом был богат *Oscillospira* и *Ruminococcus* [67].

В другом датском исследовании, в образцах кала было меньшее разнообразие типа Firmicutes в 9 месяцев и более высокое обилие Cronobacter в возрасте 18 месяцев [46].

Примерно в возрасте трех лет состав и разнообразие кишечной микробиоты ребенка больше всего похожи на состав и разнообразие микробиоты взрослых.

С научной точки зрения логично предположить, что курс антибактериальной терапии может нарушить микробиом кишечника младенца. Учитывая гибкость микробиома младенцев, большой интерес вызвал изучение этой возможной связи в раннем возрасте.

В нескольких исследованиях изучалось, как антибиотики, назначаемые непосредственно после родов (младенцу) или до родов (матери), влияют на микробиоту кишечника младенца [24].

Лечение антибиотиками может резко изменить структуру кишечной микробиоты в период раннего развития ребенка [41].

Антибиотики широкого спектра действия приводят к дисбалансу между Firmicutes и Bacteroidetes. Бактериальное разнообразие уменьшается, а вместе с ним и количество этих бактерий во время лечения.

Изменение состава микробиома зависит от класса антибиотиков, дозы, периода воздействия, фармакологического действия и бактерий-мишеней. Специфические свойства антибиотиков, такие как антимикробный эффект или способ действия, являются мощными факторами отбора кишечной микробиоты и частично ответственны за изменения в составе бактерий во время антибиотикотерапии.

Каждый класс антибиотиков отмечается различными свойствами и способами выведения, что приводит к различным закономерностям изменения состава микробиома.

Было проведено исследование состава кишечной микробиоты до, вовремя и после двух воздействий одного и того же антибиотика (ципрофлоксацина). Это исследование выявило значительную устойчивость к назначению антибиотиков, но также предположило, что в некоторых случаях система микробиома сохраняет память о прошлых нарушениях и что во всех случаях повторяющиеся нарушения приводят к постоянному изменению режима.

В небольшом исследовании на 15 недоношенных детях, леченных антибиотиками, менее 3 дней, привело к снижению *Bifidobacterium* в кишечнике младенцев сразу после лечения и на третьей неделе восстановилось их количество.

Длительное лечение более 5 дней приводило к тому, что численность *Bifidobacterium* оставалась сниженной до шестой недели после родов [78].

Как у детей, получавших короткий курс, так и продолжительный курс лечения, у некоторых младенцев энтерококк стал доминирующим членом микробного сообщества.

У младенцев, которые получали только короткий курс антибиотиков их микробиота со временем восстанавливалась, несмотря на первоначальные изменения состава. После противогрибковых препаратов также наблюдались более низкие уровни *Bifidobacterium*.

Исследователи из Америки сравнили детей, родившихся естественным путем без воздействия антибиотиков, и младенцев, которые подвергались внутриутробной антибиотикопрофилактике на стрептококк группы В, где антибиотики вводились по протоколу каждые 4 часа, и родившихся с помощью кесарева сечения [6,73].

В раннем возрасте микробиом младенцев, подвергшихся воздействию антибиотиков отличался от микробиома младенцев, подвергшихся воздействию антибиотиков в возрасте 10 дней и 6 недель, но эти различия не были замечены к 12 неделям.

Также наблюдалась задержка колонизации Actinobacteria как у младенцев, родившихся естественным путем, но подвергшихся антибактериальной терапии, так и у тех, кто был рожден путем кесарева сечения.

Что касается продолжительности воздействия антибиотиков, то за каждый час введения антибиотиков во время естественных родов наблюдалось снижение на 7,2% численности бифидобактерий и положительное влияние на численность Clostridium.

У младенцев, подвергших антибиотикотерапии интранатально, наблюдалась аналогичная картина снижения численности Actinobacteria и Bacteroidetes, и преобладание Proteobacteria [6,66].

В другом исследовании было показано, что у младенцев, подвергшихся воздействию антибиотиков после 3 месяцев жизни, общее количество бактерий было значительно снижено.

В 6 месяцев также наблюдалось более низкое количество бифидобактерий и стафилококков, что еще раз указывает на то, что первые несколько месяцев жизни действительно являются критическим окном для влияния на микробиом кишечника [52].

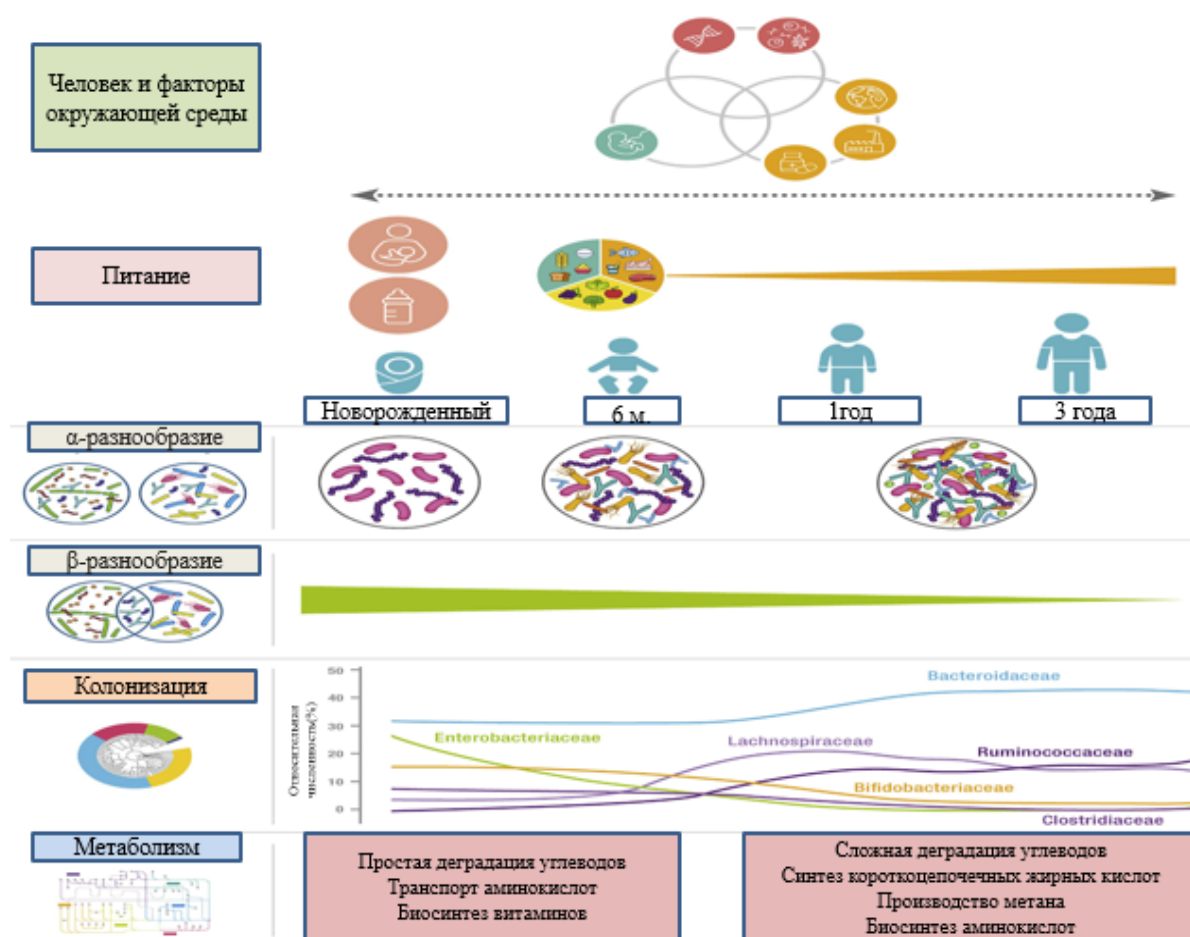


Рисунок 1. Краткое изложение развития микробиоты в течение первых 3 лет жизни.

(Figure 1. Summary of microbiota development during the first 3 years of life).

Бактериальное альфа-разнообразие и функциональная сложность увеличиваются с возрастом, в то время как бета-разнообразие уменьшаются. Схема колонизации адаптировано [57].

Заключение:

Таким образом, перечисленные внешние факторы такие как пути родоразрешения, контакт с кожей матери, возраст, вскармливание и, возможно, перенос микробов внутриутробно и применение антибиотиков, содержание домашних животных являются основными регуляторами состава и функциональности микробиоты человека.

Знание о структуре, биологических свойствах микробиоты, а также взаимоотношения с организмом ребенка постоянно расширяются. На сегодняшний день большой прогресс достигнут в идентификации, выделении и культивировании представителей микробиома. Исследование микробиомы ближайшие годы позволит значительно углубить наше понимание взаимодействия микробиома и организма человека на молекулярном уровне. Результаты проведенного литературного обзора свидетельствуют о очень важной роли микробиома в жизнедеятельности человека и необходимости поддержания нормальной микробиоты на протяжении всей жизни.

Вклад авторов: Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

Сведения о публикации: Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Антонова Л.К., Самоукина А.М., Алексеева Ю.А., Федотова Т.А., Петрова О.А., Страхова С.С. Современный взгляд на формирование микробиоты пищеварительного тракта у детей первого года жизни // Современные проблемы науки и образования. 2018. №6. С. 115-122.
2. Aagaard K., Jun Ma, Kathleen M. Antony et al. The placenta harbors a unique microbiome // Comparative Study Sci Transl Med. 2014. May 21. 6 (237):237ra65.
3. Al-Balawi M., Morsy F.M. Enterococcus faecalis. Is a Better Competitor Than Other Lactic Acid Bacteria in the Initial Colonization of Colon of Healthy Newborn Babies at First Week of Their Life // Front Microbiol. 2020. 11:2017.
4. Aloisio I., Quagliarello A., De Fanti S. et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions // Appl Microbiol Biotechnol, 2016. 100 (12): p. 5537–5546.

5. Arslanoglu S., Moro G.E., Boehm G., Wienz F., Stahl B., Bertino E. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2013. 26:49–59.
6. Azad M.B., Konya T., Maughan H., et al. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity // *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2013. 9(1): p. 15.
7. Bagga R., Arora P. Genital microorganisms in pregnancy // *Front. Public Health*. 2020. (8):225.
8. Backhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life // *Cell Host Microbe*. 2015; 17(6): 852.
9. Backhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P., Li Y., Xia Y., Xie H., Zhong H., et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life // *Cell Host Microbe*. 2015; 17: 690–703.
10. Bezirtzoglou E., Stavropoulou E. Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal microflora // *Anaerobe*. 2013; 17 (6): 369–374.
11. Bergstrom A., Skov T.H., Bahl M.I., Roager H.M., Christensen L.B., Ejlerskov K.T., Molgaard C., Michaelsen K.F., Licht T.R. Establishment of intestinal microbiota during early life: A longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants // *Appl. Environ. Microbiol.* 2014; 80: 2889–2900.
12. Bernstein C.N., Burchill C., Targownik L.E., Singh H., Roos L.L. Events Within the First Year of Life, but Not the Neonatal Period, Affect Risk for Later Development of Inflammatory Bowel Diseases // *Gastroenterology*. 2019. 156: 2190–2197.e10.
13. Bischoff S.C., Boirie Y., Cederholm T. et al. Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases // *Clin Nutr.* 2017. 36(4):917–938.
14. Borewicz K., Suarez-Diez M., Hechler C., Beijers R., de Weerth C. et al. The effect of prebiotic fortified infant formulas on microbiota composition and dynamics in early life // *Sci. Rep.* 2019. 9:2434.
15. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E., Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. 96:544–551.
16. Cho I., Blaser M.J. The human microbiome: at the interface of health and disease // *Nat. Rev. Genet.* 2012. 13:260–270.
17. Chu D.M., Ma J., Prince A.L., Antony K.M., Seferovic M.D., Aagaard K.M. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery // *Nat Med.* 2017. 23:314–26.
18. Chu D.M., Ma J., Prince A.L., Antony K.M., Seferovic M.D., Aagaard K.M. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery // *Nat. Med.* 2017. 23:314–326.
19. Cheng J., Ringel-Kulka T., Heikamp-de Jong I., Ringel Y., Carroll I., de Vos W.M., Salojärvi J., Satokari R. Discordant temporal development of bacterial phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children // *ISME J.* 2016. 10:1002–1014.
20. Costello E.K., Carlisle E.M., Bik E.M., Morowitz M.J., Relman D.A. Microbiome assembly across multiple body sites in low-birthweight infants // *MBio*. 2013. 4, e00782–13.
21. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Effects of diet on gut microbiota formation from a comparative study in children from Europe and rural Africa // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. 107(33): 14691–14696.
22. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S., Collini S., Pieraccini G., Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. 107:14691–14696.
23. Dominguez-Bello M.G., Costello E.C., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. The method of delivery determines the acquisition and structure of the initial microbiota in different habitats of newborns // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 June 29. 107(26):11971–5.
24. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. 107(26):11971–11975.
25. Findley K., Oh J., Yang J., Conlan S., Deming C., Meyer J.A., et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin // *Nature*. 2013. 498: 367–70.
26. Forbes J.D., Azad M.B., Weling L. et al. Association of hospital formula exposure and subsequent feeding practices in infants with gut microbiota and risk of overweight in the first year of life // *JAMA Pediatr.* 2018. 172(7):e181161.
27. Friedman E.S., Bittinger K., Esipova T.V. et al. Microbes vs. chemistry in the origin of the anaerobic gut lumen // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018. 115(16):4170–4175.
28. Fukuda S., Toh H., Hase K., Oshima K., Nakanishi Y., Yoshimura K., Tobe T., Clarke J.M., Topping D.L., Suzuki T., et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate // *Nature*. 2013. 469:543–547.
29. Gomez-Arango L.F. et al. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women // *Sci. Rep.* 2017. 7:2860.
30. Gomez-Gallego C., Garcia-Mantrana I., Salminen S., Collado M.C. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity // *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2016. 21:400–405.
31. Guo S., Gillingham T., Guo Y., Meng D., Zhu W., Walker W.A., Ganguli K. Secretions of Bifidobacterium infantis and Lactobacillus acidophilus Protect Intestinal Epithelial Barrier Function // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. 64:404–412.
32. Hascoët J.M., Hubert C., Rochat F., Legagneur H., Gaga S., Emady-Azar S., Steenhout P.G. Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota // *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2013; 52:756–762.
33. Hermansson H., Kumar H., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E., Rautava S. Breast Milk Microbiota Is Shaped

by Mode of Delivery and Intrapartum Antibiotic Exposure // *Front Nutr.* 2019. 6:4.

34. Hollister E.B., Riehle K., Luna R.A., Weidler E.M., Rubio-Gonzales M., Mistretta T.A., Raza S., Doddapaneni H.V., Metcalf G.A., Muzny D.M., et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome // *Microbiome.* 2015. 3:36.

35. Human Microbiome Project C Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature.* 2013. 486:207–14.

36. Jirillo E., Jirillo F., Magrone T. Healthy effects exerted by prebiotics, probiotics, and symbiotics with special reference to their impact on the immune system // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2013. 82 (3): 200–208.

37. Jo J.H., Deming C., Kennedy E.A., Conlan S., Polley E.C., Ng W.L. et al. Diverse human skin fungal communities in children converge in adulthood // *J Invest Dermatol.* 2016. 136:2356–63.

38. Jost T., Lacroix C., Braegger C.P., Rochat F., Chassard C. Vertical mother–neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding // *Environ. Microbiol.* 2014. 16:2891–2904.

39. Kennedy E.A., Connolly J., Hourihane J.O., Fallon P.G., and McLean W.H., and Murray D., et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. 139: 166–72.

40. Kim G., Bae J., Kim M.J. et al. Delayed Establishment of Gut Microbiota in Infants Delivered by Cesarean Section // *Front Microbiol.* 2020. 11:2099.

41. Koenig J.E., Spor A., Scalfone N., et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome // *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013. 108. Suppl 1:4578–85.

42. Kong H.H., Segre J.A. The molecular revolution in cutaneous biology: investigating the skin microbiome // *J Invest Dermatol.* 2017. 137: e119–22.

43. Kumar H., du Toit E., Kulkarni A., Aakko J., Linderborg K.M., Zhang Y., Nicol M.P., Isolauri E., Yang B., Collado M.C., et al. Distinct Patterns in Human Milk Microbiota and Fatty Acid Profiles Across Specific Geographic Locations // *Front. Microbiol.* 2016. 7:1619.

44. Laursen M.F., Bahl M.I., Michaelsen K.F., Licht T.R. First Foods and Gut Microbes // *Front. Microbiol.* 2017. 8:356.

45. Laursen M.F., Andersen L.B.B., Michaelsen K.F., Mølgaard C., Trolle E., Bahl M.I., Licht T.R. Infant Gut Microbiota Development Is Driven by Transition to Family Foods Independent of Maternal Obesity // *mSphere.* 2016; 1: e00069-15.

46. Laursen M.F., Zachariassen G., Bahl M.I. et al. Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood // *BMC Microbiol.* 2015; 15:154.

47. Le Doare K., Holder B., Bassett A., Pannaraj P.S. Mother's milk: A purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity // *Front. Immunol.* 2018. 9:361.

48. Levin A.M., Sitarik A.R., Havstad S.L., Fujimura K.E., Wegienka G., Cassidy-Bushrow A.E., Kim H., Zoratti E.M., Lukacs N.W., Boushey H.A., et al. Joint effects of

pregnancy, sociocultural, and environmental factors on early life gut microbiome structure and diversity // *Sci. Rep.* 2016. 6:31775.

49. Lihong Zhu, Fei Luo, Wenjing Hu, et al. Bacterial communities in the womb during healthy pregnancy // *Front Microbiol.* 2018. (9):2163.

50. Martin V., Maldonado-Barragan A., Moles L., Rodriguez-Banos M., Campo R.D., Fernandez L., Rodriguez J.M., Jimenez E. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces // *J. Hum. Lact. Off. J. Int. Lact. Consult. Assoc.* 2013; 28:36–44.

51. Martin R., Jiménez E., Heilig H., Fernández L., Marin M.L., Zoetendal E.G., Rodríguez J.M. Isolation of Bifidobacteria from Breast Milk and Assessment of the Bifidobacterial Population by PCR-Denaturing Gradient Gel Electrophoresis and Quantitative Real-Time PCR. *Appl. Environ Microbiol.* 2009. 75:965.

52. Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, et al. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota // *PLoS One.* 2016. 11:e0158498.

53. Ma J., Li Z., Zhang W., Zhang C., Zhang Y., Mei H., Zhuo N., Wang H., Wang L., Wu D. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: A study of 91 term infants // *Sci. Rep.* 2020;10:15792.

54. Mitchell C.M., Mazzoni C., Hogstrom L., Bryant A., Bergerat A., Cher A., Pochan S., Herman P., Carrigan M., Sharp K., et al. Delivery Mode Affects Stability of Early Infant Gut Microbiota // *Cell Rep. Med.* 2020. 1:100156.

55. Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrone F., Mahony J., Belzer C., Delgado Palacio S., Arboleya Montes S., Mancabelli L., et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2017. 81: e00036-17.

56. Moya-Pérez A., Luczynski P., Renes B.I., Wang Sh. Intervention strategies for cesarean section-induced alterations in the microbiota-gut-brain axis // *Nutr Rev.* 2017 Apr 1. 75(4):225-240.

57. Muriel Derrien, Anne-Sophie Alvarez, Willem M de Vos The Gut Microbiota in the First Decade of Life // *PMID:31474424*

58. Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T., 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.

59. Nermes M, Endo A, Aarnio J, et al., Furry pets modulate gut microbiota composition in infants at risk for allergic disease // *J Allergy Clin Immunol*, 2015. 136(6): p. 1688–1690.e1681.

60. Pichler M.J., Yamada C., Shuoker B., Alvarez-Silva C., Gotoh A., Leth M.L., Schoof E., Katoh T., Sakanaka M., et al. Butyrate producing colonic Clostridiales metabolise human milk oligosaccharides and cross feed on mucin via conserved pathways // *Nat. Commun.* 2020. 11:3285.

61. Pompei A., Cordisco L., Amaretti A., Zannoni S., Matteuzzi D., Rossi M. Folate Production by Bifidobacteria as a Potential Probiotic Property // *Appl. Environ. Microbiol.* 2013. 73:179.

62. Prince A.L., Ma J., Kannan P.S. et al. The placental membrane microbiome is altered among subjects with

spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis // *Am J Obstet Gynecol.* 2016. 214(5): 627.e1–627. e16.

63. Qasem W., Azad M.B., Hossain Z., Azad E., Jorgensen S., Castillo San Juan S., Cai C., Khafipour E., Beta T., Roberts L.J., et al. Assessment of complementary feeding of Canadian infants: Effects on microbiome & oxidative stress, a randomized controlled trial // *BMC Pediatr.* 2017. 17:54.

64. Rautava S. Microbial Composition of the Initial Colonization of Newborns // *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2017. 88:11–21.

65. Reyman M., van Houten M.A., van Baarle D., Bosch A.A.T.M., Man W.H., Chu M.L.J.N., Arp K., Watson R.L., Sanders E.A.M., Fuentes S., et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life // *Nat. Commun.* 2019. 10:4997.

66. Reyman M., Houten M., Watson R., Ling M.J. Kayleigh Arp et al., Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial // *Nature Communications* 2022 Feb 16;13(1):893.

67. Ringel-Kulka T., Cheng J., Ringel Y., Salojärvi J., Carroll I., Palva A., de Vos W.M., Satokari R. Intestinal Microbiota in Healthy U.S. Young Children and Adults - A High Throughput Microarray Analysis // *PLoS ONE.* 2013. 8:e64315.

68. Roberfroid M.B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. 71 (6) Suppl.: 1682–1687.

69. Shi B., Bangayan N.J., Curd E., Taylor P.A., Gallo R.L., Leung D.Y.M. et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2016. 138:1233–6.

70. Shao Y., Forster S.C., Tsaliki E. et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth // *Nature.* 2019. 574(7776):117–121.

71. Song S., Wang J., Martino C., Jiang L. Thompson W. Naturalization of the microbiota developmental trajectory of Cesarean-born neonates after vaginal seeding // *Med (N Y)* 2021 Aug 13. 2(8):951-964.e5

72. Stewart C.J., Ajami N.J., O'Brien J.L., Hutchinson D.S., Smith D.P., Wong M.C., Ross M.C., Lloyd R.E.,

Doddapaneni H., Metcalf G.A. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study// *Nature.* 2018. 562:583–588.

73. Stearns J.C., Simioni J., Gunn E. et al. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants // *Sci Rep.* 2017. 7(1): p. 16527.

74. Subramanian S., Huq S., Yatsunenkov T., Haque R., Mahfuz M., Alam M.A., Benezra A., DeStefano J., Meier M.F., Muegge B.D., et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children // *Nature.* 2014. 510:417–421.

75. Toscano M., De Grandi R., Peroni D.G., Grossi E., Facchin V., Comberiati P., Drago L. Impact of delivery mode on the colostrum microbiota composition // *BMC Microbiol.* 2017. 17:205.

76. Tun H.M., Konya T., Takaro T.K. et al. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3–4 months following various birth scenarios // *Microbiome.* 2017. 5(1): p. 40.

77. Zhong H., Penders J., Shi Z., Ren H., Cai K., Fang C., Ding Q., Thijs C., Blaak E.E., Stehouwer C.D.A., et al. Impact of early events and lifestyle on the gut microbiota and metabolic phenotypes in young school-age children // *Microbiome.* 2019. 7:2.

78. Zwiink R.D., Renes I.B., van Lingen R.A., et al. Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018. 37(3): p. 475–483.

79. Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., et al. First human gut microbial colonizers: Composition, activity, and health implications of the infant gut microbiota// *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017. 81(4). ph: e00036–17.

References: [1]

1. Antonova L.K., Samoukina A.M., Alekseeva Yu.A., Fedotova T.A., Petrova O.A., Strakhova S.S. Sovremennyy vzglyad na formirovaniye mikrobioty pishchevaritel'nogo trakta u detei pervogo goda zhizni [A modern view on the formation of the microbiota of the digestive tract in children of the first year of life]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2018. №6. pp. 115-122. [in Russian]

Контактная информация:

Мейірманова Зарина Қадылбекқызы – докторант 2 года по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Сауран 3/1, кв. 320.

E-mail: zarina_ze@mail.ru

Телефон: +7 708 168 30 83