

ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ ДЕТЕЙ: ЕЕ РОЛЬ В ОБЩЕМ МЕТАБОЛИЗМЕ

Л.А. Джапаридзе, О.А. Солдатова

Санкт-Петербургский научный центр РАН, Санкт-Петербург, Россия

Formation of the children microbiota: its role in overall metabolism

L.A. Dzhabaridze, O.A. Soldatova

Saint-Petersburg Scientific Center Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Прогресс в изучении микробиома у человека, его влияния на поддержание здоровья рассматривается как одно из наиболее значимых достижений современной биологии и медицины. Изучение населяющих организм бактерий, понимание закономерностей взаимодействия человека с миром микроорганизмов помогут лучше определить их роль в метаболизме, влияние на функционирование различных систем организма, сформировать более точное представление о патогенезе заболеваний, стать основой для профилактики и микробной терапии инфекций, ожирения, диабета.

На качественный и количественный состав микробиома, от которого во многом зависит будущее здоровье человека, влияет способ рождения, характер и тип питания новорожденного.

Ключевые слова: микробиота, дети, способ рождения, тип питания, ожирение, диабет, пробиотики.

Введение

Человек как вид всегда существовал во взаимодействии с микроорганизмами. В ходе эволюции сформировался регулируемый баланс между человеком и эндогенным (внутренним) микробиомом. Совокупность микроорганизмов, которые обитают в теле человека, называется микробиотой, или микрофлорой. Это миллиарды микроорганизмов, существующих в гармонии с собственными клетками человека. А микробиом — это коллективный геном всех организмов (простейших, вирусов, грибов, бактерий), которые обитают снаружи и внутри человека.

Ученые называют микробиоту важным экстракорпоральным органом. Этот орган и по размеру генома, и по количеству клеток превосходит остальной организм человека [1].

Микробиота выполняет в человеческом организме множество жизненно важных функций — от участия в процессе переваривания пищи до формирования иммунитета. Синтез независимых аминокислот и витаминов, детоксикация, влияние на функцию иммунной системы, все виды обмена

Abstract

Progress in the study of the human microbiome, in terms of its impact on the maintenance of health, is considered as one of the most significant achievements of modern biology and medicine. Studying the bacteria inhabiting the body, understanding the patterns of human interaction with the world of microorganisms, will help to better determine their role in general metabolism, influence on the functioning of various body systems, form a more accurate understanding of the pathogenesis of diseases, become the basis for the prevention of infectious diseases, and the implementation of microbial therapy of infections, obesity, diabetes.

The qualitative and quantitative composition of the microbiome, on which the future human health largely depends, affects the mode of birth and the nature and type of nutrition of the newborn.

Key words: microbiome, children, mode of birth, type of nutrition, obesity, diabetes, probiotics.

веществ не обходятся без участия микробиоты [2]. Также доказано, что микробиота влияет и на человеческое поведение.

Ранее исследователи рассматривали условно-патогенные бактерии или микробиоту только в качестве возможных возбудителей заболеваний. Сегодня мнение ученых на этот счет изменилось. Микробиота не просто взаимодействует с патогенами, выполняя барьерные функции, она также оказывает влияние на функционирование всех систем организма, поддержание иммунологического и биохимического равновесия, которое нужно для сохранения здоровья [3].

Необходимо отметить, что микробная экосистема каждого организма характеризуется своей генетической регуляцией и сложными взаимодействиями и по-своему реагирует на влияние факторов внешней и внутренней среды. Поэтому она уникальна, и в мире не найдется 2 человек с идентичным микробиомом [4].

Некоторые ученые рассматривают кишечный микробиом в качестве отдельного органа. Считается, что именно он ответственен за процессы метаболизма. Бактерии инактивируют токсины,

гормоны, ферменты, нейтрализуют аллергены, разлагают желчные кислоты, образуют молочную кислоту, способствуют всасыванию витаминов D и B₁₂, железа и кальция в кишечнике, обеспечивают синтез витаминов группы B, K, C. Также бактерии синтезируют фолиевую, никотиновую, и пантотеновую кислоты [5]. С тем, что физические аспекты жизни в некоторой степени зависят от микрофлоры, уже никто не спорит. Но этим влияние микрофлоры на человеческий организм не ограничивается. Она оказывает непосредственное воздействие на психические аспекты, т. к. продукты жизнедеятельности кишечных бактерий влияют на функции мозга человека. И это тоже давно доказанный факт. К примеру, усвоению глюкозы, поддержанию полноценного сна, гашению процессов возбуждения в ЦНС способствуют кишечные бактерии 2 типов, производящие такой медиатор, как γ -аминомасляная кислота (ГАМК) [6, 7]. Есть научные исследования, которые доказывают связь между аутизмом, депрессией и составом кишечной микробиоты [8, 9].

Возникшее в настоящее время представление о роли микробиоты в профилактике заболеваний, поддержании здоровья и укреплении иммунитета оживило научный интерес к этой теме. И наиболее актуальной проблемой для исследователей до сих пор является поиск эффективных пребиотиков и пробиотиков, позволяющих скорректировать микробиоту и оказывающих благотворное влияние на восстановление микрофлоры.

С появлением новых методических возможностей в исследовании протеома, метаболома и генома человека и бактерий методами секвенирования и масс-спектрометрии, методики полногеномного секвенирования (WGS) [10] стала возможна разработка инновационных методов быстрого восстановления микробиоты. Поэтому разработка молекулярно-генетических технологий по введению в человеческий организм отдельных микроорганизмов, активизировавшаяся в последние несколько лет, как и оценка свойств некоторых микробных штаммов — пробиотиков, станет ключом к терапии многих форм патологии, в том числе возникающих в детском возрасте [11].

Периоды формирования и состав микробиоты в онтогенезе

Микроорганизмы и бактерии, населяющие кишечник, играют в поддержании гомеостаза и физиологических процессах ключевую роль. Учеными проведено немало молекулярно-генетических исследований, доказавших, что кишечная микробиота начинает формироваться еще в период внутриутробного развития. Дети получают материнскую микрофлору в фетальный и неонатальный период. Основная микробная колонизация ребен-

ка материнским микробиомом и микроорганизмами из внешней среды происходит во время родов и в течение постнатального периода. Внутриутробный и неонатальный периоды признаны самыми критическими в формировании микробиома. От этого этапа в значительной степени будет зависеть здоровье ребенка в будущем [12].

Микробиота каждого человека уникальна по своему составу и развивается в течение всей жизни [13]. Ранее состав кишечной микробиоты определялся методом выращивания бактерий на питательных средах, однако этот метод затруднял выявление представителей микробиоты в биологических образцах. [14]. Сегодня современные молекулярно-генетические технологии позволяют обнаружить содержание микроорганизмов в меконии, плаценте и амниотической жидкости [15–18].

Так, проведенные метагеномные научные исследования показали, что состав кишечных микроорганизмов очень разнообразен и в нем преобладают следующие виды: [19]

- *Proteobacteria* (*Enterobacter spp.*);
- *Firmicutes* (попы *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*);
- *Bacteroidetes* (попы *Prevotella*, *Bacteroides*);
- *Actinobacteria* (попы *Colinsella*, *Bifidobacterium*).

Флора первородного кала тоже достаточно разнообразна, в ней доминируют стафилококки и энтеробактерии [20]. Микробиом плаценты и амниотической жидкости не отличается многообразием, в нем преобладают протеобактерии. Микробиом амниотической жидкости влияет на становление кишечной микробиоты плода, а микробный состав мекония зависит от продолжительности гестации. Это доказывает, что процесс становления микробиоты кишечника ребенка начинается в пренатальном периоде и происходит под влиянием трансфера микроорганизмов от матери к плоду [21, 22]. Таким образом, воздействуя на микробиом беременной женщины, можно оказать влияние и на процесс микробной колонизации кишечника ребенка [23].

При рождении ребенок сталкивается с первыми в своей жизни бактериями — аэробными (стафилококки, лактобациллы, энтерококки, стрептококки, кишечная палочка) [16]. К концу первой недели жизни новорожденного в кишечном тракте начинают преобладать *Bifidobacteriaceae* (анаэробные бифидобактерии). Причина преобладания анаэробных бифидобактерий стала понятна после того, как был секвенирован геном *Bifidobacterium longum* и выявлен участок с генами гликозидаз-ферментов, ответственных за расщепление олигосахаридов грудного молока до моносахаридов [24]. Без данных бифидобактерий в ЖКТ новорожден-

ные не смогли бы эффективно усваивать пищу, что негативно сказалось бы на дальнейшем развитии.

Рацион ребенка после отлучения от груди становится более разнообразным. В составе его микробиоты постепенно начинают преобладать *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [25]. По мере взросления происходит установление индивидуального уникального набора микроорганизмов. Соответственно, далее в составе микробиоты почти никаких возрастных изменений не происходит [26, 27].

Таким образом, микробиота играет жизненно важную роль для организма. Микроорганизмы задействованы в каждом процессе метаболизма. При их участии происходит усиление катаболизма холестерина, синтез пищеварительных ферментов, независимых аминокислот и витаминов. Микробиота защищает организм от патогенных бактерий. Доказано непосредственное влияние микробиоты на ЦНС, сердечно-сосудистую, эндокринную и иммунную систему [8, 28–30].

Влияние на микробиом детей способа родоразрешения

Количественный и качественный состав микробиома, от которого в значительной степени будет зависеть здоровье человека, формируется в младенческом возрасте. То, каким способом ребенок появился на свет (естественные роды, кесарево сечение), играет большую роль в формировании его кишечного микробиома.

Британскими учеными было проведено исследование, в рамках которого был проанализирован микробиом более 600 новорожденных. Выявлено, что штаммы кишечных бактерий, населяющие желудочно-кишечный тракт здоровых детей и взрослых, отсутствуют в кишечнике детей, появившихся на свет путем кесарева сечения. В их стуле обнаруживаются бактерии и микроорганизмы, которые распространены в больницах. Но пока еще не до конца понятно, как разница в видовом составе микробиома скажется на здоровье детей в будущем [31].

В течение первого года жизни риск развития кишечных инфекций и аллергических реакций, астмы, ожирения и других заболеваний у детей, появившихся на свет путем кесарева сечения, выше, чем у тех, кто рожден естественным путем. Такой результат объясняется разницей в микробиоме. Поэтому врачи и родители стремятся всеми силами к восстановлению «естественной» микробиоты новорожденных. Для этого используется вагинальная жидкость [32]. Это не стоит считать странной выходкой. Дискуссии относительно эффективности и целесообразности такой процедуры ведутся в серьезных медицинских и научных кругах. Как минимум четыре научные группы (из Китая, Швеции и США) занимаются исследова-

ниями детей, рожденных путем кесарева сечения. В рамках этих работ детям подсаживают микробы матерей, а затем проводится сравнение с показателями контрольной группы. Наблюдения за детьми, участвовавшими в эксперименте, будут вестись на протяжении нескольких лет. Задача заключается в том, чтобы понять, какое влияние микроорганизмы оказывают на вес детей, риск развития аллергических заболеваний и прочие параметры.

Доношенный ребенок при прохождении через родовые пути заглатывает небольшое количество материнской микробиоты (кишечной и вагинальной): *Lactobacillus*, *Sneathia*, *Prevotella* и др. [16].

В случае с кесаревым сечением первыми организм населяют кожные микробиомы матери и медицинских работников. В основном это бактерии родов *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*. У таких детей фиксируется замедленная колонизация кишечника филой *Bacteroidetes* и отмечается низкое бактериальное разнообразие. К 4-месячному возрасту различия в бактериальном разнообразии между детьми постепенно стираются. К году разница исчезает полностью [33].

Есть работы, доказывающие факт внутриутробной бактериальной транслокации, — проникновения бактерий и микроорганизмов из материнского кишечника к плоду. Ученые предполагают, что это происходит с участием кровотока. Этот механизм сходен с «энтеромаммарной осью». Эта гипотеза поддерживается данными экспериментального исследования, в котором беременным мышам пероральным путем вводили меченые *Enterococcus faecium*. Через некоторое время эти бактерии начинали заявлять о себе в плаценте и меконии вынашиваемых мышат [22].

Серьезный контакт с миром микробов и бактерий происходит после рождения. От этой встречи во многом будет зависеть здоровье ребенка в будущем. На развитие микробиома младенца влияют следующие факторы:

1. Способ появления на свет (естественные роды, кесарево сечение).
2. Тип вскармливания (грудное, искусственное).
3. Факторы внешней среды [34, 35].

Кишечник здорового ребенка колонизируется микробиомом постепенно в течение четырех последовательно идущих временных этапов:

Первый этап длится с момента появления на свет и до достижения 2-недельного возраста. Популяция микробов в этой фазе включает преимущественно кишечную палочку и стрептококки. К концу периода в небольшом количестве обнаруживаются *Bacteroides* и *Clostridium*. Исходя из вида кормления (грудное или искусственное), через некоторое время добавляются лактобактерии и бифидобактерии.

Второй этап начинается со второй недели жизни. Продолжительность этапа разная — до момента введения прикорма. С этого времени происходит увеличение численности представителей рода *Bacteroides*.

Третья фаза начинается с введения прикорма и до отлучения ребенка от груди. В течение этого этапа микробиом ребенка формируется окончательно. Постепенно увеличивается доля анаэробных грамположительных кокков (пептострептококков, пептококков) и бакteroidов.

Последний четвертый этап начинается при прекращении кормления грудью. Характеризуется этот этап относительной стабильностью состава микробиома, сохраняющегося на протяжении всей жизни человека [36].

Роль грудного вскармливания в становлении кишечного микробиома

Характер и тип питания новорожденного ребенка — важнейший фактор в формировании микробиома, его количественном и качественном разнообразии. Естественное питание для младенцев — молоко матери. Грудное молоко является оптимально сбалансированным, имеет высокую степень усвояемости и способствует формированию у ребенка здорового микробиома, обеспечивая нормальное развитие и защиту от инфекций в первые недели жизни. Также грудное молоко содержит ферменты для лучшего переваривания, антитела против бактерий и вирусов. Поэтому грудное вскармливание предотвращает возникновение многих хронических заболеваний (аллергические реакции, ожирение, сахарный диабет и др.).

Грудное молоко содержит весь набор питательных веществ, необходимых для укрепления иммунной системы, полноценного развития и роста. Ученые предполагают, что грудное вскармливание снижает смертность от инфекционных заболеваний за счет содержания иммунных факторов (таких как плазматические клетки, В-лимфоциты и Т-лимфоциты, иммуноглобулины (IgA), антимикробные ферменты — лактоферрин, лизоцим) [37].

В 1950 г. были получены первые данные о том, что грудное молоко содержит бактерии. Но ученые в тот период интересовались исключительно патогенными микроорганизмами [38]. Несмотря на то, что первые бактерии-симбионты были обнаружены в грудном молоке в 1970-е гг., ученые не смогли их идентифицировать. Только в 2003 г., когда в молоке, на ареолах сосков и коже груди 8 кормящих матерей, в фекалиях и ротовой полости их детей были выявлены родственные лактобациллы, исследователи предположили, что бактерии имеют эндогенное происхождение, а не занесе-

ны случайно из внешней среды. Было установлено, что грудное молоко имеет свою микробиоту, состав которой схож с кишечным микробиомом и зависит от способа родоразрешения: при естественных родах в молоке преобладают бактерии, ускоряющие процесс становления защитной микробиоты младенца, в то время как после кесарева сечения увеличивается число *Corynebacteriaceae*, не обладающих такими свойствами [39]. Возможно, бактерии попадают в молоко так называемым энтеромамочным путем — через лимфатическую систему кишечника. Видимо, родовой стресс способствует повышению избирательной проницаемости кишечной стенки и активации энтеромамочного пути доставки бактерий в молочные железы. Помимо бактерий, грудное молоко содержит и другие факторы, способствующие становлению здорового микробиома: в их числе пребиотики, жирные кислоты, иммуномодулирующие, противовоспалительные вещества, факторы роста, гормоны и пр. Эти компоненты обладают пролонгированным действием и продолжают оказывать положительное влияние на процесс формирования защитной биопленки даже после прекращения грудного вскармливания [40].

У ребенка при грудном вскармливании формируется свой, уникальный микробиом. То, какое молоко получает ребенок (материнское или донорское), не играет роли. За формирование индивидуального микробиома отвечают олигосахариды молока человека (ОМЧ) [24]. Примерно 8% в составе грудного молока занимают перевариваемые ОМЧ — пребиотики, ответственные за поддержание роста *Bifidobacterium longum*. Профиль ОМЧ индивидуален у каждой женщины. Это обеспечивает уникальность микробиома ребенка [41].

По одной из теорий, микроорганизмы и бактерии из ротовой полости ребенка попадают в молочную железу матери. Затем в материнском организме вырабатываются специфические антитела, поступающие с грудным молоком в желудочно-кишечный тракт младенца [39]. Теория подтверждается тем, что грудное молоко содержит такие же бактерии, которые есть в ротовой полости младенца (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Veillonella*, *Gemella*) [42]. По данным некоторых исследований, вышеуказанные бактерии в небольшом количестве содержатся и в молозиве еще до первого кормления. Образцы сцеженного грудного молока даже после тщательной обработки желез содержат бактерии кишечного и кожного материнского микробиома [43].

В 2011 г. американские ученые исследовали образцы грудного молока 16 женщин и выявили 9 таксономических единиц бактерий. После установления чрезвычайного разнообразия микробного состава грудного молока исследователями

была предложена концепция ядра его микробиома [44]. Впоследствии стало понятно, что микробиом на протяжении периода грудного вскармливания меняется. Так, в составе молозива преобладают бактерии родов *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*. Грудное молоко, вырабатываемое первые полгода, богато бактериями *Prevotella*, *Leptotrichia*, *Veillonella*. Это свидетельствует о теории обратного заноса [43].

Немалую роль в том, каким будет микробный состав грудного молока, играет здоровье самой матери. В течение первого месяца кормления грудью в молоке женщин с ожирением преобладают *Lactobacillus*. Через 6 месяцев они сменяются бактериями рода *Staphylococcus* [44]. Эти бактерии со временем преобладают в кишечном микробиоме тучных младенцев. На основе этого факта учеными было сделано предположение о наличии связи между микробиомом материнского молока и детской паратрофией [44].

Ожирение

Однако доказательства, связывающие микрофлору кишечника с паратрофией и растущей эпидемией ожирения, являются слишком противоречивыми и неубедительными, чтобы доказать «причину или следствие». Это может быть связано с различиями в методах исследования, контроле диеты, генетической склонности детей к ожирению и другими факторами, связанными с образом жизни. Изменения микрофлоры скорее можно отнести к причинам, а не следствиям ожирения. Если заселить кишечник гнотобиотических лабораторных мышей микробиотой мышей, страдающих ожирением, то вес будет набираться быстрее, чем при подсадке бактерий и микроорганизмов от худых мышей. По составу микробиоты можно практически со стопроцентной вероятностью сказать о том, страдает ли человек от ожирения [45].

Кишечная микробиота так или иначе влияет на развитие ожирения. Подтверждение этому можно найти в исследованиях с применением пробиотиков. Пробиотики — это живые микроорганизмы, положительно влияющие на состояние здоровья хозяина при их применении в адекватном количестве [46]. Контролируемое рандомизированное исследование, проведенное Y. Kadooka, позволило исследователю сделать вывод о том, что прием *Lactobacillus* коррелирует со снижением ИМТ и жировой массы тела [47]. Аналогичный эффект обнаружен у детей младше 2 лет, если их матери в период вынашивания принимали пробиотик *Lactobacillus* [48].

В будущем, регулируя изменения состава кишечной микрофлоры человека, возможно регулировать его вес. Исследования по составу микробиоты нормальных и тучных людей по-

казали, что при ожирении возрастает количественное разнообразие микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*) и типа *Firmicutes* (например, *Clostridium coccoides*, *C. leptum*). Количественный состав представителей типа *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*) при этом снижается. Также происходит сокращение популяции лактобацилл и бифидобактерий. При преобладании в рационе жирной пищи слизистая оболочка кишечника воспаляется, что вызывает снижение численности лактобактерий и способствует развитию ожирения и инсулинорезистентности, т. е. сахарного диабета (СД) 2-го типа [49]. В 2016 г. в экспериментах с мышами была установлена связь между указанными состояниями и дефицитом в пейеровых бляшках некоторых штаммов *Lactobacillus reuteri*. По всей видимости, при употреблении пищи, богатой жирами, обеспечивается отбор штаммов бактерий, устойчивых к окислительному стрессу. К ним относятся лактобациллы, которые выделяют провоспалительные цитокины. При этом из популяции вытесняются штаммы *L. Reuteri*, продуцирующие противовоспалительные вещества [49].

В отличие от обычных мышей, у мышей, имеющих наследственное ожирение, при анализе микробиома кишечника было выявлено резкое сокращение доли *Bacteroidetes*. При этом доля *Firmicutes* резко увеличилась. Аналогичные изменения имеют место и у человека. В одном из исследований 12 пациентов, страдающих ожирением, имели повышенное содержание бактерий *Firmicutes* и сниженное — *Bacteroidetes* [50]. После перевода пациентов на низкокалорийное питание состав кишечного микробиома через некоторое время изменился. У них увеличилась доля бактерий *Bacteroidetes* и уменьшилось содержание *Firmicutes*. Произошедшие изменения коррелировали со степенью снижения массы тела. Тем не менее, связь между ИМТ и содержанием бактерий *Bacteroidetes/Firmicutes* пока нельзя назвать доказанной. Дальнейшие исследования этого вопроса проводились в рамках проекта *MetaHIT*, посвященного изучению кишечного метабенома, т. е. совокупности геномов всех обитателей кишечника. Были обследованы 124 европейца. (Final Report Summary — METAHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract)) [51]. Исследования показали, что суммарное количество генов кишечного микробиома в 150 раз выше количества генов человека. Бактериальное разнообразие в условиях избыточной жирной пищи снижается. По сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела, человек с лишним весом будет иметь на 6 видов бактерий меньше.

По итогам метагеномного анализа были получены результаты, разделившие участников экс-

перимента на группы. Первая группа — носители «большого генома» (англ. — high gene count). Вторая группа — носители «малого генома» (англ. — low gene count). Малым геномом назван метагеном, содержащий малое количество генов бактерий разных видов. Разница между большим и малым геномом по количеству генов — около 40% [52]. У многих людей с богатым кишечным метагеномом преобладают бактерии *Methanobrevibacter*, а с бедным — *Bacteroides*. Люди из этих двух категорий различались по представленности в их микробиоте групп, которые формируют противовоспалительный (*Roseburia inulinivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii*) и провоспалительный (*Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides*) фон. Последние часто обнаруживаются у людей, имеющих бедный метагеном [52].

Таким образом, по результатам проекта MetaHIT можно сделать вывод, что многообразие микробиома кишечника коррелирует с метаболическими маркерами. Гены бактерий и микроорганизмов при этом играют огромную роль в формировании ожирения, даже большую, чем гены человека [51]. Основными факторами риска при ожирении являются: диабет, хронические воспалительные процессы, высокое артериальное давление, специфические варианты липидного профиля, рак и др.

Роль микрофлоры в развитии сахарного диабета 1-го и 2-го типов

У детей с сахарным диабетом 1-го типа и детей из контрольной группы была выявлена значительная разница в составе кишечной микробиоты, причем у диабетиков преобладали бактерии, ответственные за утилизацию молочной кислоты, а соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes* было повышено. У детей из контрольной группы выявлено больше продуцентов масляной кислоты [53].

Отклонения в составе микробиома кишечника, имеющие место в критические периоды онтогенеза (эмбриогенез, рождение, грудное вскармливание и пубертат), усиливают провоспалительную сигнализацию. Это приводит к возникновению иммунных последствий. Вероятно, по причине сопутствующего нарушения барьерной функции эпителия кишечника бактериальные антигены, выходящие в кровоток и проникающие в лимфоузлы, вступают во взаимодействие с рецепторами *NOD2*, провоцируя Т-клетки атаковать панкреатические β -клетки.

Для профилактики и лечения сахарного диабета 2-го типа необходимо нормализовать вес. Соответственно, пациент должен изменить пищевые привычки и увеличить физическую активность. Несмотря на отсутствие четкого понимания роли кишечного микробиоценоза в регуляции энергетического

обмена, ученые утверждают, что при воздействии на микробиом человека можно компенсировать сахарный диабет 2-го типа и устранить ожирение. Улучшения при этом можно наблюдать и у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Следует отметить, что СД 1-го типа патогенетически отличается от СД 2-го типа. Это заболевание аутоиммунного характера, связанное с агрессией Т-лимфоцитов против β -клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин. Если при сахарном диабете 2-го типа уровень глюкозы в крови повышается в связи с нечувствительностью тканей к инсулину (мешающей усвоению глюкозы клетками), то при СД 1-го типа инсулина в принципе не хватает. Развитию данного заболевания способствуют генетические факторы и обстоятельства внешней среды, в том числе изменение микробиома кишечника. Кишечная нормофлора после заселения тренирует иммунитет человека, чтобы тот научился различать своих и чужих. При сахарном диабете 1-го типа что-то в этом механизме нарушается.

В исследовании с крысами, имеющими предрасположенность к сахарному диабету I типа, были обнаружены различия в составе микрофлоры кишечника у животных с уже имеющимся заболеванием и без него [54]. У последних было выявлено более низкое содержание микроорганизмов типа *Bacteroidetes*, хотя они скорее служили защитой от расстройств метаболизма. Развитие диабета у таких крыс при применении антибиотиков предотвращалось. Учеными было сделано предположение о том, что изменения микробиома кишечника, вызванные антибиотикотерапией, способствуют снижению уровня общей антигенной нагрузки и последующего воспаления, способного привести к разрушению β -клеток поджелудочной железы. Но во многих подобных экспериментах с участием животных и людей эффект антибиотиков был противоположным [55].

Часто новорожденным детям назначают антибиотики. Но при их применении нарушаются хрупкие процессы формирования микробиома, что может вызвать целый ряд заболеваний. Ученые все чаще говорят о важности понимания процессов, которые приводят к возникновению неонатального дисбиоза и развитию различных патологических состояний (в том числе аллергии на компоненты молока, воспалительных заболеваний ЖКТ, диабета 2-го типа). Антибиотики провоцируют изменения микробиома, степень которых будет зависеть от дозировки, типа и способа введения препарата [53]. Пока еще все эти процессы у новорожденных изучены в недостаточной степени, что осложняет понимание того, как антибиотикотерапия влияет на формирование нормального здорового микробиома.

Таким образом, данные, полученные к сегодняшнему дню, составляют основу для последующего изучения роли кишечного микробиома в механизмах развития ряда заболеваний и патологических состояний (аллергических реакций, сахарного диабета 1-го и 2-го типа, ожирения и др.). Также существуют все основания утверждать, что профилактика и лечение вышеуказанных заболеваний возможны новым способом — коррекцией микробиома человека.

Роль пробиотиков в коррекции микробиома

У младенцев первого года жизни можно «направить микробиом» с помощью пробиотиков, созданных на основе живых микроорганизмов, входящих в состав нормального микробиома. Изначально пробиотики рассматривались исключительно как средства для коррекции нарушений, возникающих в кишечнике. Однако исследования последних лет демонстрируют, что эффект от назначения пробиотических средств гораздо более многогранен. Ученые предлагают рассматривать микроорганизмы и их компоненты в составе пробиотика как биокатализаторы многих важнейших процессов в организме человека.

Коррекция дисбиотических нарушений с использованием пробиотиков позволяет достичь положительного эффекта в любом возрасте. Однако на первом году жизни ребенка, когда микробиом кишечника только формируется, именно назначение пробиотических препаратов дает возможность направить тонкий процесс настройки микробиома в правильное русло. Задача назначения пробиотиков на первом году жизни ребенка — не «заселить» кишечник младенца посторонними микроорганизмами, но помочь в формировании собственного уникального микробиома, т. к. состав микробиоты младенцев лабилен и чутко реагирует как на негативные, так и на позитивные вмешательства. Для эффективной коррекции дисбиотических нарушений и направленного формирования микробиома важны такие характеристики пробиотика, как максимальная безопасность, грамотный бактериальный/штаммовый состав. Когда речь идет о ребенке первого года жизни, способность пробиотика «не навредить» более чем актуальна. Поэтому соблюдения базовых правил безопасности, таких как отсутствие в составе бактерий, способных в некоторых обстоятельствах приобретать патогенные свойства (это может быть характерно, например, для некоторых штаммов кишечной палочки), неспособность к образованию спор (как в случае с *Bacillus subtilis*, входящей в состав некоторых пробиотиков), недостаточно.

Необходимо дополнительно учитывать такой фактор, как антагонистическая активность микроорганизмов в составе пробиотика. Именно по этой

причине детям в возрасте до 12 месяцев не рекомендуется назначать пробиотики, в состав которых включены лактобактерии, несмотря на то, что эти микроорганизмы, безусловно, относятся к бактериям-симбионтам. Проблема в том, что лактобациллы обладают выраженной антагонистической активностью (способностью к вытеснению бактерий-патобионтов), а их метаболиты (молочная, уксусная кислота) обладают антибактериальными свойствами в отношении многих патогенных микробов. Эти факторы, делающие лактобактерии своего рода «природными антибиотиками», у детей первого года жизни могут приводить к нарушению хрупкого неустойчивого микробного равновесия в кишечнике, конкуренции с собственными штаммами. Поэтому для детей раннего возраста оптимальными являются пробиотики на основе бифидобактерий — микроорганизмов с подтвержденной безопасностью.

Заключение

Микробиом кишечника можно рассматривать как целый отдельный орган нашего тела. Мы приобретаем его при рождении, и от множества факторов зависит то, каким он будет. Но одно можно сказать наверняка: он будет непохожим на микробиом другого человека. Это практически такой же уникальный признак, как отпечатки пальцев, которые могут рассказать следователям криминальную биографию преступника. Микробиом кишечника может предъявить ученым вехи онтогенеза своего хозяина.

В первый год жизни идет активный процесс становления базовой структуры микробиоты. Соответственно, это время характеризуется большой изменчивостью. Микроорганизмы, попавшие в кишечник в пре- интра- и постнатальный период, «запоминаются» организмом благодаря обмену генетическим материалом с окружающими тканями. В процессе колонизации формируется индивидуальный микробиом человека. В течение жизни он претерпевает изменения, однако его базовая структура остается стабильной.

Помимо генетических факторов, характера родоразрешения и вскармливания, на формирование микробиома и иммунитета у новорожденного в той или иной мере оказывают влияние особенности питания, прием антибиотиков, факторы окружающей среды и др., что ставит перед учеными многочисленные вопросы — как способ рождения, окружение и характер питания воздействуют на формирование и видовой состав микробиома? Можно ли восстановить здоровую микрофлору с помощью пробиотиков? Оказывает ли микробиом долгосрочное влияние на формирование нервной системы и иммунитета? А учитывая, что изменения в составе микробиоты человека в процессе он-

тогенеза часто связаны с течением ряда заболеваний, исследования по индивидуальной коррекции микробиома младенцев и взрослого организма весьма актуальны и могут стать ключом к профилактике и лечению патологий. На их основе могут быть разработаны методики лечения в рамках концепций точной медицины.

Литература

1. Шапошникова, Л.И. Микробиота человека как основной физиологический орган / Л.И. Шапошникова // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 9. — С. 80–82.
2. Джапаридзе, Л.А. Изучение микробиома человека как основы для коррекции инфекционных и неинфекционных патологий / Л.А. Джапаридзе, А.Н. Суворов // Региональная экология. — 2018. — № 4 (54). — С. 16–27.
3. Беляева, И.А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья / И.А. Беляева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2017. — Т. 16, №1. — С. 29–38.
4. Aagaard K., Ma J., Antony K.M., et al. The Placenta Harbors a Unique Microbiome // *Science Translational Medicine*. 2014. Vol. 6, N 237. P. 237-237. doi:10.1126/scitranslmed.3008599
5. Mayer E.A., Knight R., Mazmanian S.K., et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience // *J. Neurosci*. 2014. N 34. P. 15490–15496. doi:10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014
6. Rajilić-Stojanović M., Heilig H.G., Molenaar D., et al. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults // *Environmental Microbiology*. 2009. Vol. 11, N 7. P. 1736-1751. doi:10.1111/j.1462-2920.2009.01900.x
7. Ardisson A.N., de la Cruz D.M., Davis-Richardson A.G., et al. Meconium Microbiome Analysis Identifies Bacteria Correlated with Premature Birth // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 3. e90784. doi:10.1371/journal.pone.0090784
8. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease // *Cell*. 2016. Vol. 167, N 6. P. 1469-1480. e12. doi:10.1016/j.cell.2016.11.018
9. Kang D., Adams J., Gregory A., et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study // *Microbiome*. 2017. Vol. 5, N 1. doi:10.1186/s40168-016-0225-7
10. Antipov D., Hartwick N., Shen M., et al. PlasmidSPAdes: assembling plasmids from whole genome sequencing data // *Bioinformatics*. 2016. Vol. 32, N 3. P. 3380-3387. doi:10.1093/bioinformatics/btw493
11. Урсова, Н.И. Актуальные и нерешенные проблемы пробиотикотерапии / Н.И. Урсова // Лечащий врач. — 2013. — Т. 8. — С. 60–65.
12. Николаева, И.В. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс / И.В. Николаева, А.Д. Царегородцев, Г.С. Шайхиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2018. — Т. 63, № 3. — С. 13–18.
13. Landman C., Quévrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiological implications // *Rev Med Interne*. 2016. Vol. 37, N 6. P. 418–423. doi:10.1016/j.revmed.2015.12.012
14. Равин, Н.В. Метагеномика: геномный анализ микроорганизмов без их культивирования / Н.В. Равин // IX Российский симпозиум «Белки и пептиды». Сочи — Дагомыс. — 2019. Спецвыпуск. — *Acta naturae*. — 2019. — Т. 2. — С. 5
15. Dominguez-Bello M, Costello E, Contreras M et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010. Vol. 107, N 26. P. 11971-11975. doi:10.1073/pnas.1002601107
16. Satokari R., Grönroos T., Laitinen K., et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta // *Lett Appl Microbiol*. 2009. Vol. 48, N 1. P. 8-12. doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x
17. DiGiulio D.B., Romero R, Amogan H.P., et al. Microbial Prevalence, Diversity and Abundance in Amniotic Fluid During Preterm Labor: A Molecular and Culture-Based Investigation // *PLoS One*. 2008. Vol. 3, N 8. e3056. doi:10.1371/journal.pone.0003056
18. Oh K.J., Lee S.E., Jung H., et al. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency // *J Perinat Med*. 2010. Vol. 38, N 3. P.261-268. doi:10.1515/jpm.2010.040
19. Eckburg P.B. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora // *Science*. 2005. Vol. 308, N 5728. P. 1635-1638. doi:10.1126/science.1110591
20. Moles L., Gómez M., Heilig H., et al. Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 6. e66986. doi:10.1371/journal.pone.0066986
21. Jiménez E., Fernández L., Marín M.L., et al. Isolation of Commensal Bacteria from Umbilical Cord Blood of Healthy Neonates Born by Cesarean Section // *Curr Microbiol*. 2005. Vol. 51, N 4. P. 270-274. doi:10.1007/s00284-005-0020-3
22. Jiménez E., Marín M.L., Martín R., et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? // *Res Microbiol*. 2008. Vol. 159, N 3. P. 187-193. doi:10.1016/j.resmic.2007.12.007
23. Антонова, Л.К. Современный взгляд на формирование микробиоты пищеварительного тракта у детей первого года жизни / Л.К. Антонова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — № 6. — С. 87.
24. Marcobal A., Sonnenburg J. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota // *Clinical Microbiology and Infection*. 2012. N 18. P.12-15. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03863.x
25. Underwood M.A., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A.. Bifidobacterium longum subspecies infantis: champion colonizer of the infant gut // *Pediatr Res*. 2014. Vol. 77. P 229-235. doi:10.1038/pr.2014.156
26. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract // *Am J Clin Nutr*. 1999. Vol. 69, N 5. P. 1035s-1045s. doi:10.1093/ajcn/69.5.1035s
27. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier // *Gut*. 2016. Vol.65, N 2. P. 330-339. doi:10.1136/gutjnl-2015-309990
28. Zhang Y., Zhang H. Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complications // *Food Science and Human Wellness*. 2013. Vol. 2, N 3-4. P. 167-172. doi:10.1016/j.fshw.2013.09.002
29. Yoshida N., Yamashita T., Hirata K. Gut Microbiome and Cardiovascular Diseases // *Diseases*. 2018. Vol. 6, N 3. P. 56. doi:10.3390/diseases6030056
30. Li Q., Han Y., Dy A.B.C., Hagerman R.J. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders // *Front Cell Neurosci*. 2017. Vol. 11, N 120. doi:10.3389/fncel.2017.00120
31. Shao Y., Forster S.C., Tsaliki E., et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth // *Nature*. 2019. Vol. 574, N 7776. P. 117-121. doi:10.1038/s41586-019-1560-1

32. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions Between the Microbiota and the Immune System // *Science*. 2012. Vol. 336, N 6086. P. 1268-1273. doi:10.1126/science.1223490
33. Bäckhed 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. Vol. 17, N 5. P. 690-703. doi:10.1016/j.chom.2015.04.004
34. Cong X., Xu W., Romisher R., et al. Gut Microbiome and Infant Health: Brain-Gut-Microbiota Axis and Host Genetic Factors // *Yale J Biol Med*. 2016. Vol. 89, N 3. P. 299–308.
35. Николаева, И.В. Влияние микрофлоры матери на состав микробиоценоза кишечника ребенка в период грудного вскармливания / И.В. Николаева [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2008. — № 5. — С. 87–92.
36. Yatsunenken T., Rey F.E., Manary M.J., et al. Human gut microbiome viewed across age and geography // *Nature*. 2012. Vol. 486, N 7402. P. 222-227. doi:10.1038/nature11053
37. Horta B.L., Loret de Mola C., Victora C.G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Acta Paediatr*. 2015. Vol. 104. P. 30-37. doi:10.1111/apa.13133
38. Dorr H., Sittel I. Bacteriological examination of human milk and its relation to mastitis // *Zentralbl. Gynakol*. 1953. Vol. 75. P. 1833–1835.
39. Latuga M.S., Stuebe A., Seed P.C. A Review of the Source and Function of Microbiota in Breast Milk // *Semin Reprod Med*. 2014. Vol. 32, N 1. P. 068-073. doi:10.1055/s-0033-1361824
40. De Leoz M.L.A., Kalanetra K.M., Bokulich N.A., et al. Human Milk Glycomics and Gut Microbial Genomics in Infant Feces Show a Correlation between Human Milk Oligosaccharides and Gut Microbiota: A Proof-of-Concept Study // *J Proteome Res*. 2014. Vol. 14, N 1. P. 491-502. doi:10.1021/pr500759e
41. Charbonneau M.R., O'Donnell D., Blanton L.V., et al. Sialylated Milk Oligosaccharides Promote Microbiota-Dependent Growth in Models of Infant Undernutrition // *Cell*. 2016. Vol. 164, N 5. P. 859-871. doi:10.1016/j.cell.2016.01.024
42. Lif Holgersson P., Harnevik L., Hernell O., et al. Mode of Birth Delivery Affects Oral Microbiota in Infants // *J Dent Res*. 2011. Vol. 90, N 10. P. 1183-1188. doi:10.1177/0022034511418973
43. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012. Vol. 96, N 3. P. 544-551. doi:10.3945/ajcn.112.037382
44. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J., et al. Characterization of the Diversity and Temporal Stability of Bacterial Communities in Human Milk // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 6. e21313. doi:10.1371/journal.pone.0021313
45. Khan M.J., Gerasimidis K., Edwards C.A., Shaikh M.G. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature // *J Obes*. 2016. N 2016. P. 1-27. doi:10.1155/2016/7353642
46. FAO/WHO. Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation; 2001. Córdoba, Argentina.
47. Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K., et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial // *Eur J Clin Nutr*. 2010. Vol. 64, N 6. P. 636-643. doi:10.1038/ejcn.2010.19
48. Luoto R., Kalliomäki M., Laitinen K., Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years // *Int J Obes*. 2010. Vol. 34, N 10. P. 1531-1537. doi:10.1038/ijo.2010.50
49. Sun J., Qiao Y., Qi C., et al. High-fat-diet – induced obesity is associated with decreased antiinflammatory *Lactobacillus reuteri* sensitive to oxidative stress in mouse Peyer's patches // *Nutrition*. 2016. Vol. 32, N 2. P. 265-272. doi:10.1016/j.nut.2015.08.020
50. Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P., et al. Obesity alters gut microbial ecology // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005. Vol. 102, N 31. P. 11070-11075. doi:10.1073/pnas.0504978102
51. Qin J., Li R., Raes J., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature*. 2010. N 464. P. 59-65. doi:10.1038/nature08821
52. Казаков, С.В. Анализ геномных и метаболомных данных в образовательных целях / С.В. Казаков, А.А. Шалыто // *Компьютерные инструменты в образовании*. — 2016. — № 3. — С. 5–15.
53. Hu J., Nomura Y., Bashir A., et al. Diversified Microbiota of Meconium Is Affected by Maternal Diabetes Status // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 11. e78257. doi:10.1371/journal.pone.0078257
54. Brugman S., Klatter F.A., Visser J.T.J., et al. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49, N 9. P. 2105-2108. doi:10.1007/s00125-006-0334-0
55. Paun A., Yau C., Danska J.S. Immune recognition and response to the intestinal microbiome in type 1 diabetes // *J Autoimmun*. 2016. Vol. 71. P. 10-18. doi:10.1016/j.jaut.2016.02.004

References

1. Shaposhnikova L.I. Mikrobiota cheloveka kak osnovnoi fiziologicheskii organ. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2006; 9:80-82. (In Russ.)
2. Dzharparidze LA, Suvorov AN. Study Of Human Microbiota As A Basis For Treatment Of Infectious And Non-Infectious Disorders. Regional ecology. 2018; 4 (54):16-27. (In Russ.) doi:10.30694/1026-5600-2018-4-16-27
3. Belyaeva IA, Bombardirova EP, Mitish MD, et.al. Ontogenesis and Dysontogenesis of the Gut Microbiota in Young Children: a Trigger Mechanism of Child Health Disorders. Current Pediatrics. 2017;16(1):29-38. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v16i1.1692
4. Aagaard K, Ma J, Antony K, et al. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. Sci Transl Med. 2014;6(237):237-237. doi:10.1126/scitranslmed.3008599
5. Mayer E.A., Knight R., Mazmanian S.K., et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. J. Neurosci. 2014;34:15490 – 15496. doi:10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014
6. Rajilić-Stojanović M, Heilig H, Molenaar D et al. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. Environ Microbiol. 2009;11(7):1736-1751. doi:10.1111/j.1462-2920.2009.01900.x
7. Ardisson A, de la Cruz D, Davis-Richardson A et al. Meconium Microbiome Analysis Identifies Bacteria Correlated with Premature Birth. PLoS One. 2014;9(3):e90784. doi:10.1371/journal.pone.0090784
8. Sampson T, Debelius J, Thron T et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. Cell. 2016;167(6):1469-1480.e12. doi:10.1016/j.cell.2016.11.018
9. Kang D, Adams J, Gregory A et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and

- autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017;5(1). doi:10.1186/s40168-016-0225-7
10. Antipov D, Hartwick N, Shen M, et al. plasmidSPAdes: assembling plasmids from whole genome sequencing data. *Bioinformatics*. 2016;btw493. doi:10.1093/bioinformatics/btw493
 11. Ursova NI. Topical and unsolved issues of probiotic therapy. *Lechashhiy vrach*. 2013;8: 60 – 65. (in Russ)
 12. Nikolaeva I, Tsaregorodtsev A, Shaikhieva G. Formation of the intestinal microbiota of children and the factors that influence this process. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2018;63(3):13-18. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18
 13. Landman C, Qu vrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications. *Rev Med Interne* 2016;37(6):418 – 423. doi:10.1016/j.revmed.2015.12.012
 14. Ravin N.V. Metagenomika: genomni analiz mikroorganizmov bez ich kultivirovaniya. IX Rossiiski simpozium «Belki i peptidi». Sochi – Dagomys, 2019. Spezhvipusk, v.2./ Acta naturae/ , p.5
 15. Dominguez-Bello M, Costello E, Contreras M et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(26):11971-11975. doi:10.1073/pnas.1002601107
 16. Satokari R, Gr nroos T, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol*. 2009;48(1):8-12. doi:10.1111/j.1472-765x.2008.02475.x
 17. DiGiulio D, Romero R, Amogan H et al. Microbial Prevalence, Diversity and Abundance in Amniotic Fluid During Preterm Labor: A Molecular and Culture-Based Investigation. *PLoS One*. 2008;3(8):e3056. doi:10.1371/journal.pone.0003056
 18. Oh K, Lee S, Jung H, Kim G, Romero R, Yoon B. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency. *J Perinat Med*. 2010;38(3). doi:10.1515/jpm.2010.040
 19. Eckburg P. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-1638. doi:10.1126/science.1110591
 20. Moles L, Gómez M, Heilig H 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):e66986. doi:10.1371/journal.pone.0066986
 21. Jiménez E, Fernández L, Marín M et al. Isolation of Commensal Bacteria from Umbilical Cord Blood of Healthy Neonates Born by Cesarean Section. *Curr Microbiol*. 2005;51(4):270-274. doi:10.1007/s00284-005-0020-3
 22. Jiménez E, Marín M, Martín R et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile?. *Res Microbiol*. 2008;159(3):187-193. doi:10.1016/j.resmic.2007.12.007
 23. Antonova L, Samoukina A, Alekseeva Y, Fedotova T, Petrova O, Strakhova S. Modern view on the formation of microbiotes digestive tract in children of the first year of life. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(№6 2018). doi:10.17513/spno.28289
 24. Marcobal A, Sonnenburg J. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18:12-15. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03863.x
 25. Underwood M, German J, Lebrilla C, Mills D. Bifidobacterium longum subspecies infantis: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res*. 2014;77(1-2):229-235. doi:10.1038/pr.2014.156
 26. Mackie R, Sghir A, Gaskins H. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):1035s-1045s. doi:10.1093/ajcn/69.5.1035s
 27. Marchesi J, Adams D, Fava F et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2015;65(2):330-339. doi:10.1136/gutjnl-2015-309990
 28. Zhang Y, Zhang H. Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complications. *Food Science and Human Wellness*. 2013;2(3-4):167-172. doi:10.1016/j.fshw.2013.09.002
 29. Yoshida N, Yamashita T, Hirata K. Gut Microbiome and Cardiovascular Diseases. *Diseases*. 2018;6(3):56. doi:10.3390/diseases6030056
 30. Li Q, Han Y, Dy A, Hagerman R. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2017;11. doi:10.3389/fncel.2017.00120
 31. Shao Y, Forster S, Tsaliki E et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 2019;574(7776):117-121. doi:10.1038/s41586-019-1560-1
 32. Hooper L, Littman D, Macpherson A. Interactions Between the Microbiota and the Immune System. *Science* (1979). 2012;336(6086):1268-1273. doi:10.1126/science.1223490
 33. B ckhed 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(5):690-703. doi:10.1016/j.chom.2015.04.004
 34. Cong X, Xu W, Romisher R, et al. Gut Microbiome and Infant Health: Brain-Gut-Microbiota Axis and Host Genetic Factors. *Yale J Biol Med* 2016; 89 (3): 299 – 308.
 35. Nikolaeva I.V., Bondarenko V.M., Fialkina S.V., i dr. Vliyaniye mikroflory materi na sostav mikrobiotsenoza kishhechnika rebenka v period grudnogo vskarmlivaniya // Zhurn mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii. 2008;5:87 – 92.
 36. Yatsunenkov T, Rey F, Manary M et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-227. doi:10.1038/nature11053
 37. Horta B, Loret de Mola C, Victora C. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104:30-37. doi:10.1111/apa.13133
 38. Dorr H, Sittel I. Bacteriological examination of human milk and its relation to mastitis. *Zentralbl. Gynakol*. 1953;75:1833 – 1835.
 39. Stuebe A, Seed P, LaTuga M. A Review of the Source and Function of Microbiota in Breast Milk. *Semin Reprod Med*. 2014;32(01):068-073. doi:10.1055/s-0033-1361824
 40. De Leoz M, Kalanetra K, Bokulich N et al. Human Milk Glycomics and Gut Microbial Genomics in Infant Feces Show a Correlation between Human Milk Oligosaccharides and Gut Microbiota: A Proof-of-Concept Study. *J Proteome Res*. 2014;14(1):491-502. doi:10.1021/pr500759e
 41. Charbonneau M, O'Donnell D, Blanton L et al. Sialylated Milk Oligosaccharides Promote Microbiota-Dependent Growth in Models of Infant Undernutrition. *Cell*. 2016;164(5):859-871. doi:10.1016/j.cell.2016.01.024
 42. Lif Holgersson P, Harnevik L, Hernell O, Tanner A, Johansson I. Mode of Birth Delivery Affects Oral Microbiota in Infants. *J Dent Res*. 2011;90(10):1183-1188. doi:10.1177/0022034511418973
 43. Cabrera-Rubio R, Collado M, 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*. 2012;96(3):544-551. doi:10.3945/ajcn.112.037382
 44. Hunt K, Foster J, Forney L et al. Characterization of the Diversity and Temporal Stability of Bacterial Communities in Human Milk. *PLoS One*. 2011;6(6):e21313. doi:10.1371/journal.pone.0021313
 45. Khan M, Gerasimidis K, Edwards C, Shaikh M. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *J Obes*. 2016;2016:1-27. doi:10.1155/2016/7353642

46. FAO/WHO. Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation; 2001. Córdoba, Argentina.
47. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(6):636-643. doi:10.1038/ejcn.2010.19
48. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes.* 2010;34(10):1531-1537. doi:10.1038/ijo.2010.50
49. Sun J, Qiao Y, Qi C et al. High-fat-diet – induced obesity is associated with decreased antiinflammatory *Lactobacillus reuteri* sensitive to oxidative stress in mouse Peyer's patches. *Nutrition.* 2016;32(2):265-272. doi:10.1016/j.nut.2015.08.020
50. Ley R, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2005;102(31):11070-11075. doi:10.1073/pnas.0504978102
51. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65. doi:10.1038/nature08821
52. Kazakov S.V., Shalyto A.A. Analiz genomnykh i metagenomnykh dannyykh v obrazovatel'nykh tselyakh // KIO. 2016;3:5-15.
53. Hu J, Nomura Y, Bashir A et al. Diversified Microbiota of Meconium Is Affected by Maternal Diabetes Status. *PLoS One.* 2013;8(11):e78257. doi:10.1371/journal.pone.0078257
54. Brugman S, Klatter F, Visser J et al. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes?. *Diabetologia.* 2006;49(9):2105-2108. doi:10.1007/s00125-006-0334-0
55. Paun A, Yau C, Danska J. Immune recognition and response to the intestinal microbiome in type 1 diabetes. *J Autoimmun.* 2016;71:10-18. doi:10.1016/j.jaut.2016.02.004

Авторский коллектив:

Джапаридзе Людмила Александровна — старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научного центра РАН, к.б.н.; e-mail: ljap@spbrc.nw.ru

Солдатова Ольга Александровна — младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научного центра РАН; e-mail: soldatova@spbrc.nw.ru