

# Формирование и роль кишечной микробиоты у доношенных и недоношенных новорожденных. Акцент на грудное вскармливание

С. Г. Грибакин<sup>1</sup>, С. В. Орлова<sup>2</sup>, И. В. Подопригора<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

## РЕЗЮМЕ

Кишечная микробиота (КМ) выполняет в организме человека целый ряд разнообразных функций, включая участие в метаболических процессах, стимуляцию развития иммунной системы, конкурентное взаимодействие с условно патогенной и патогенной флорой, ферментативную активность в дистальных отделах кишечника. Колонизация практически стерильного пищеварительного тракта новорожденного подчинена определенным закономерностям и зависит от вагинальной и фекальной флоры матери, от метода родоразрешения, от воздействия факторов окружающей среды (госпитализации, антибиотикотерапии) и в особенности от вида вскармливания (грудное или искусственное). К тому же существует ряд различий между детьми, родившимися в срок и преждевременно. Особое значение имеет микробиом грудного молока с его сложным микробным составом в сочетании с широким спектром олигосахаридов, состав которых эволюционировал параллельно с составом кишечной микробиоты человека.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кишечная микробиота, бифидобактерии, лактобациллы, короткоцепочечные жирные кислоты, кишечная ферментация, микробиом грудного молока.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Development and role of intestinal microbiota in term and preterm newborn babies. Accent on breast feeding

S. G. Gribakin<sup>1</sup>, S. V. Orlova<sup>2</sup>, I. V. Podoprigora<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continious Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

## SUMMARY

Intestinal microbiota (IM) plays in human organism a number of various functions including a participation in metabolic processes, stimulation of immune function, competition with pathogenic flora, fermentation activity in colon. Microbial colonization of sterile gastrointestinal tract of newborn is based on several natural principles and depends on mode of delivery, vaginal and fecal flora of own mother, external factors (hospitalization, antibiotic therapy), and as well is regulated by breast feeding or bottle feeding. Besides that there is a proven difference between term and preterm newborn babies. Microbial community (so called Microbiome) of human milk with its complicated microbial society plays a key role in IM development, especially in combination with human milk oligosaccharides evolutionary connected with human intestinal microbiota development.

**KEY WORDS:** intestinal microbiota, bifidobacteria, lactobacilli, short chain fatty acids, intestinal fermentation, human milk microbiome.

**CONFLICT OF INTERESTS.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

В 1900 году в Институте Пастера в Париже французский доктор Анри Тисье представил диссертацию на тему «Recherches sur la flore intestinale normale et pathologique du nourrisson» («Исследования кишечной флоры в норме и патологии у новорожденных»). В работе впервые были описаны бифидобактерии, увиденные под микроскопом и выделенные из стула новорожденных. Это открытие можно считать началом эры изучения бифидобактерий, которое насчитывает уже более 120 лет.

Таким образом, кишечная микробиота (КМ) является неотъемлемым спутником человека на протяжении всей его жизни и выполняет настолько разнообразные функции, что по своему значению приравнивается к отдельному органу, хотя и не имеющему четкой анатомической структуры [1].

На протяжении первого месяца жизни, который принято называть периодом новорожденности, происходят очень динамичные процессы колонизации ЖКТ, которые проходят несколько этапов и приводят к формированию достаточно стабильного состава КМ, который затем остается устойчивым в первые месяцы жизни – вплоть до следующего «коренного перелома», каковым является период введения прикорма в возрасте 4–6 мес. [2]. После этого характер КМ приобретает черты микробиоты взрослого человека, оставаясь достаточно стабильным на протяжении всей последующей жизни [3].

Считается, что одновременно на процесс микробной колонизации новорожденного оказывают воздействие несколько факторов, из которых трудно выделить основной или единственный [4].

### Как формируется иммунитет новорожденного? Энтеро-молочный путь

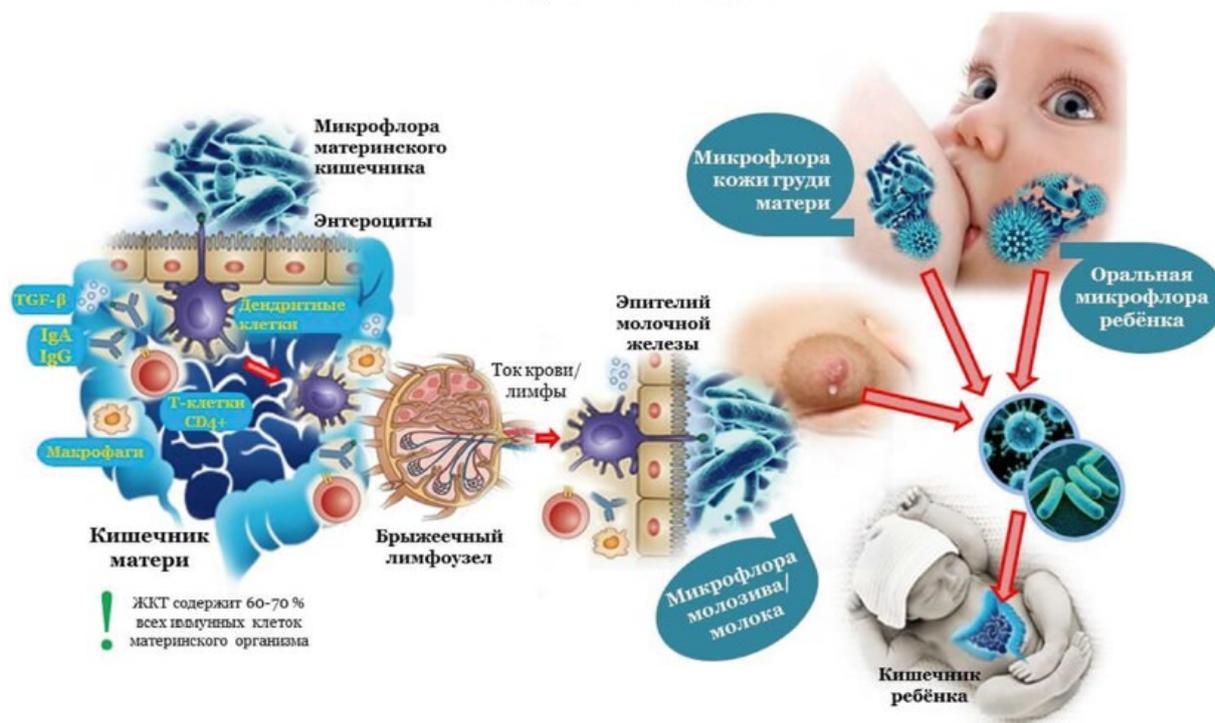


Рисунок 1. Формирование кишечной микробиоты новорожденного и его связь с формированием иммунитета

Таковыми факторами являются:

- влияние вагинальной и фекальной флоры матери в процессе родов, то есть вид родоразрешения (физиологические вагинальные роды или оперативные путем кесарева сечения) [5];
- поступление находящихся в грудном молоке микроорганизмов, получивших в совокупности название «микробиом грудного молока» [6];
- наличие в грудном молоке большого количества разнообразных олигосахаридов-пребиотиков, которые создают уникальные условия для развития физиологической кишечной микробиоты благодаря процессам ферментации в толстой кишке [7];
- проникновение в организм ребенка микробов окружающей среды, в том числе госпитальной флоры, если младенец находится в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также назначение антибиотиков как беременной женщине, так и новорожденному и особенно недоношенному ребенку в целях лечения или профилактики инфекционных осложнений [8].

Дальнейший процесс микробной колонизации зависит от соотношения поступающих извне микроорганизмов и способности экологической ниши (прежде всего просвета толстой кишки как основного локуса для формирования КМ) создать оптимальные условия для развития физиологических условий для комфортного существования, развития и метаболизма микробного сообщества, формирующего состав здоровой кишечной микробиоты.

Непосредственно после рождения в просвете ЖКТ присутствует определенное количество кислорода. Поэтому

первая волна «микробов-колонизаторов» представлена в основном аэробными организмами, которые в течение первых-вторых суток жизни утилизируют этот кислород. На смену им быстро приходят микроорганизмы, развитие которых требует анаэробных условий. Это происходит уже на 2–3-и сутки жизни, и основными, наиболее активными участниками процесса становятся бифидобактерии – облигатные неспорообразующие анаэробы. Формирование сложной кишечной экосистемы находится под воздействием целого ряда факторов (табл. 1).

Формирование КМ в пищеварительном тракте младенца зависит от многочисленных факторов, но одним из решающих является вид вскармливания, и прежде всего не только нутритивные, но и иммунобиологические свойства грудного молока (ГМ).

Здесь хочется сделать небольшую ремарку, поскольку в современной научной литературе нередко встречается термин «человеческое молоко». Это прямой перевод от английского human milk, что является точным перево-

Таблица 1  
Факторы, влияющие на формирование состава кишечной микробиоты новорожденного ребенка

Вид родоразрешения (вагинальные роды или кесарево сечение)	Правильность первого прикладывания к груди
Состав микробиоты матери	Инфекционно-воспалительные заболевания матери
Генетические факторы	Антибиотикотерапия, назначенная матери или ребенку
Диета матери (в том числе использование пробиотиков и пребиотиков)	Гестационный возраст ребенка (в том числе недоношенные дети – менее 37 недель гестации)

дом, но не отражает того факта, что продуцентом молока является женщина-мать, а анатомическим «синтезатором» этого продукта является грудь, или молочная железа – breast. Поэтому еще раз хочется призвать многочисленных авторов, затрагивающих эту тему, более осторожно использовать технические переводы и более точно придерживаться русскоязычной терминологии, используя равноценные термины – женское... грудное... или материнское молоко.

### Вид родоразрешения и его влияние на формирование кишечной микробиоты

Непосредственно после родов в просвете кишечника новорожденного содержится значительное количество кислорода, которое представляет комфортную среду для жизнедеятельности факультативных анаэробов, к которым относятся представители родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterobacter*. Эти виды микроорганизмов на короткий срок доминируют в составе КМ и утилизируют остаточное количество кислорода, однако вскоре им на смену приходят облигатные анаэробы, включая *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium* и *Clostridium* [9].

Совершенно непохожая ситуация возникает, если роды происходят путем кесарева сечения. Кардинальные различия заключаются в том, что у новорожденного отсутствует период контакта с материнской вагинальной и фекальной микрофлорой. Дополнительным фактором негативного воздействия являются такие моменты, как отсроченное первое прикладывание к груди, а также нередко встречающееся профилактическое назначение антибиотиков матери [10].

Вследствие этих неблагоприятных факторов инициальная колонизация ЖКТ детей после кесарева сечения происходит за счет микроорганизмов, связанных с флорой кожных покровов или ротовой полости, которые представлены видами *Staphylococcus*, *Weillonella*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* и *Corynebacterium* [11].

В исследовании Y Shao на большом объеме наблюдений (596 новорожденных, родившихся путем кесарева сечения) отмечено преобладание *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae* и *Clostridia*, тогда как после физиологических родов преобладающими неизменно являются *Bacteroides* и такие штаммы бифидобактерий, как *B. longum*, *B. breve* и *B. infantis* [12].

В отношении случаев назначения антибиотикотерапии либо непосредственно новорожденным детям, либо пренатального назначения будущей матери имеются хорошо аргументированные данные, что впоследствии это приводит к неблагоприятным иммуноопосредованным последствиям и сопровождается высоким риском аллергии и атопии [13], а также является доказанным фактором риска метаболических нарушений [14].

### Доминирование бифидобактерий как представителей ключевого рода

Бифидобактерии, открытые Анри Тисье в 1900 году, которые представляют собой палочковидные микробы с раздвоенным концом, служат, по выражению ряда ученых, краеугольным камнем в составе кишечной микробиоты в раннем возрасте [15].

У детей грудного возраста именно бифидобактерии в сообществе с *Bacteroides* стимулируют развитие микробиоты и обеспечивают анаэробную среду, продуцируя и одновременно используя в качестве своего питательного субстрата важнейшие соединения – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК – SCFA). В высокой концентрации КЦЖК обеспечивают низкие значения pH, что служит одним из механизмов противодействия патогенным микробам [16].

Недостаточная степень колонизации просвета ЖКТ бифидобактериями может стать причиной формирования хронических заболеваний. В качестве примера подобной ситуации можно привести использование антибиотиков, что, в свою очередь, подавляет рост бифидобактерий. Следующим шагом становится нарушение формирования иммунной системы, а последующим шагом – развитие аллергии, метаболических сдвигов и последующих инфекционных заболеваний [17].

Следовательно, ключевая роль бифидобактерий определяется их уникальными метаболическими способностями. Бифидобактерии на генетическом уровне способны метаболизировать олигосахариды грудного молока, что в настоящее время рассматривается как результат длительной параллельной эволюции макроорганизма человека-ребенка и микробного сообщества – кишечной микробиоты.

### Эволюционные и экофизиологические признаки бифидогенной среды

Название, присвоенное этим необычным и неповторимым по форме микроорганизмам, – *бифидобактерии* – очень точно отражает особенности их формы. Это Y-образные клетки с раздвоенным концом, поскольку по-латыни *Bifidus* означает раздвоенный. Уже при выделении бифидобактерий из стула новорожденных детей была подчеркнута их доминирующая роль в качестве основного компонента кишечной микрофлоры [18].

Еще одна уникальная отличительная черта бифидобактерий заключается в том, что для своего метаболизма они активно используют гликаны [19].

Благодаря уникальному генетическому составу видов бифидобактерий они имеют преимущества перед другими кишечными микробами в плане способности ферментации олигосахаридов грудного молока (ОГМ) [20].

Эти два фундаментальных свойства – вертикальная передача от матери и способность к ферментации ГОС – уникальным образом отличают бифидобактерии от всех других видов кишечных микроорганизмов.

В целом ряде исследований показано, что существует особая общность штаммов бифидобактерий у пар «мать–ребенок», что подтверждено для штаммов *B. breve* и *B. infantis* [21].

### Значение микробиома грудного молока в развитии кишечной микробиоты младенца

Микробиом грудного молока – это сообщество микроорганизмов, обитающих в молочных железах и грудном молоке. Грудное молоко традиционно до начала 2000-х годов считалось стерильным, но в последнее время благо-

даря культуральным методам (посев) и ПЦР-диагностике удалось подтвердить, что грудное молоко содержит разнообразные сообщества бактерий, которые отличаются от других микробных сообществ, населяющих организм человека [22].

Микробиота грудного молока служит важнейшим источником пробиотических бактерий. Грудное молоко является естественным источником молочнокислых бактерий для новорожденного при грудном вскармливании и может рассматриваться как симбиотическая пища. Средняя концентрация бактерий в молоке здоровых женщин составляет около  $10^3$  колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл [24].

Бактериальные сообщества грудного молока, являются сложными. Среди сотен штаммов, обнаруженных в молоке каждой женщины, только девять видов (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Ralstonia*, *Propionibacterium*, *Sphingomonas Nitrobacteraceae*) выявлялись в каждом образце, полученном от каждой женщины [25].

Состав микробиома грудного молока объясняет тесную взаимосвязь бактериального состава кишечной микробиоты младенцев, находящихся на грудном вскармливании, с сообществом бактерий, которые присутствуют в ГМ их матерей. Авторы отмечают удивительное сходство между микробиомом ГМ и кишечной микробиотой младенцев. Воздействие пробиотиков грудного молока способствует не только поддержке микробиоты кишечника младенца, но и развитию иммунитета [26].

К числу бактерий, которые постоянно выделяются в образцах грудного молока, относятся *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Micrococcus*, *Enterococcus* и *Escherichia* [27].

Установленным фактом является то, что бактериальные сообщества, выделяемые из молозива, более разнообразны, чем те, которые обнаруживаются в зрелом молоке [28].

К трем штаммам лактобактерий с пробиотическими свойствами, выделенным из грудного молока, относятся *L. fermentum* СЕСТ5716, *L. gasseri* СЕСТ5714 и *L. salivarius* СЕСТ5713, причем *L. fermentum* – один из наиболее распространенных штаммов [29].

Считается, что основным из путей проникновения пробиотиков в женское молоко является их поступление в молочные протоки из желудочно-кишечного тракта матери через энтеро-молочный путь, в котором принимают участие дендритные клетки [30].

Кроме того, среди факторов, способных влиять на состав пробиотиков грудного молока, указывают индекс массы тела матери (ИМТ), пол ребенка, метод родоразрешения. Наличие успешного грудного вскармливания достоверно положительно влияет на риск аллергических заболеваний [31].

Важным фактором для обеспечения нормального микробиома грудного молока является отсутствие антибиотикотерапии. Лактобактерии и бифидобактерии чаще встречаются в молоке женщин, которые не получали никаких антибиотиков во время беременности и лактации [32].

Именно грудное вскармливание является важной движущей силой формирования микробиома кишечника младенцев. Микробиом кишечника младенцев, находящихся на грудном вскармливании, содержит большее количество видов бифидобактерий и лактобактерий и меньше условно патогенных штаммов, чем микробиом кишечника младенцев, находящихся на искусственном вскармливании [33].

Очень интересным является мнение о том, что существует коэволюция между ОГМ и полезными бактериями, распространенными как в молоке, так и в желудочно-кишечном микробиоме младенца. При этом подчеркивается, что ОГМ избирательно способствуют росту определенных полезных бактерий, особенно *бифидобактерий*. В результате этой коэволюции геномы бифидобактерий уникально приспособлены для метаболизма ОГМ, которые не перевариваются ферментами кишечника младенца.

Существуют определенные различия и в зависимости от гестационного возраста. Женщины, рожаящие доношенных и недоношенных детей, имеют различия в составе микробиома своего молока, причем матери после родов в срок имеют более низкое содержание *энтерококков* и более высокое количество видов *бифидобактерий* в молоке по сравнению с матерями после преждевременных родов [34].

За счет конкурентного взаимодействия микробиом грудного молока помогает снизить риск инфекции у детей, находящихся на грудном вскармливании, что происходит за счет подавления вредных бактерий и синтеза антимикробных соединений, которые ингибируют патогенные штаммы [35].

В результате у детей, находящихся на грудном вскармливании, частота инфекций (ОРВИ, кишечных инфекций, инфекций мочевыводящих путей) ниже, чем у детей, находящихся на искусственном вскармливании, что обусловлено модуляцией кишечной микробиоты компонентами грудного молока [36].

В плане влияния на состояние иммунного ответа отмечено, что бифидобактерии стимулируют реакцию Т-хелперов 1-го типа и противодействуют реакции Т-хелперов 2-й неонатальной иммунной системы, что, в свою очередь, снижает частоту воспалительных процессов, таких как некротизирующий энтероколит (НЭК) [37].

### Способность к ферментации олигосахаридов грудного молока

На третьем месте после лактозы (6,6 г/100 мл) и жиров (3,7–3,8 г/100 мл) по содержанию в грудном молоке находятся олигосахариды (1,0–1,2 г/100 мл), тогда как содержание белков даже несколько меньше [38].

Олигосахариды построены из мономеров глюкозы, фруктозы и галактозы и очень разнообразны по своему строению (линейные и разветвленные, от 3 до 10 мономеров в молекуле). Это позволяет построить более 200 молекул различного строения. На долю коротких ОГМ приходится порядка 90 %, на долю длинноцепочечных – около 10 % [39].

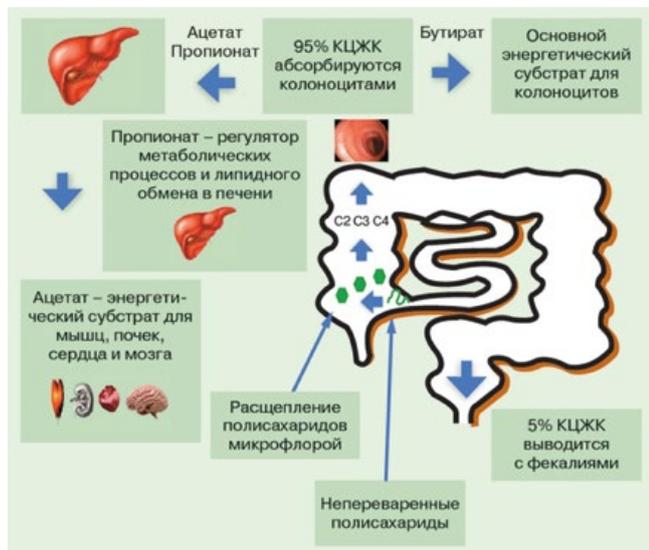


Рисунок 2. Роль кишечной ферментации и значение короткоцепочечных жирных кислот

Кроме глюкозы и галактозы, в состав ОГМ входят фукоза, N-ацетилглюкозамин и N-ацетилнейраминавая кислота [40].

В составе пищеварительных ферментов человека отсутствуют расщепляющие ОГМ ферменты, зато микробиота кишечника как раз и сориентирована на ферментацию олигосахаридов. Стоит обратить внимание на то, что женское молоко – симбиотический продукт, и мудрая мать-природа «додумалась» до этого намного раньше современной фармацевтической промышленности, успехи которой, впрочем, тоже заслуживают уважения.

Поэтому, обеспечивая питательным субстратом микробиоту кишечника, ОГМ играют ключевую роль в ее формировании благодаря замечательному пребиотическому эффекту [41].

Доминирование и благополучие бифидобактерий в толстой кишке новорожденных как раз и объясняется их чудесной способностью метаболизировать ОГМ [42]. Показано, что благодаря АТФ-связывающим кассетным транспортерам *B. longum* и *B. breve* способны к поглощению молекул олигосахаридов. Бифидобактерии содержат такие ферменты, как фукозидазы, сиалидазы и гексаминидазы, которые способны разрушать ОГМ [43].

Фрагменты измельченных олигосахаридов обеспечивают питанием другие типы бактерий, включая и другие виды бифидобактерий [44]. Есть исследования, которые показали, что ни лактобациллы, ни бактероиды не имеют способности столь активно утилизировать и метаболизировать ОГМ [45].

На протяжении ряда лет в работах G. Mogo и G. Boehm было показано, что короткоцепочечные ГОС и длинноцепочечные ФОС в соотношении 9:1 успешно имитируют функциональный эффект ОГМ [46]. Это послужило моделью для включения подобной комбинации олигосахаридов в детские молочные смеси. Весомым результатом этих исследований послужило увеличение доли бифидобактерий у детей и связанное с этим улучшение иммунитета, а также изменения в составе микробиоты и снижение уровней Firmicutes и Proteobacteria [47].

## Снижение уровня pH и повышение синтеза КЦЖК

Современные возможности лабораторных технологий позволили установить, что у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, метаболизм ОГМ кишечной микробиотой сопровождается определенным профилем, спектром КЦЖК и отличается от такового у детей на искусственном вскармливании. Это, в частности, отражается на таком показателе, как pH кала, который существенно ниже у детей на грудном вскармливании [48].

КЦЖК представлены группой соединений – таких как ацетат, бутират, пропионат и в меньшей степени ЖК с разветвленной цепью (изобутират и изовалериат). У детей, полностью находящихся на грудном вскармливании, концентрация ацетата по сравнению с другими КЦЖК выше [49] и не зависит от характера родов, ИМТ матери или от наличия или отсутствия антибиотикотерапии.

Интересно, что в плане влияния на показатель pH бифидобактерии являются единственным видом, обладающим таким воздействием, хотя бактероиды тоже способны метаболизировать ОГМ в качестве субстрата [50].

Именно бифидобактерии обладают способностью продуцировать ацетат и лактат благодаря ферментации ОГМ [51]. Концентрацию ацетата в стуле новорожденных можно рассматривать в качестве маркера бифидогенной активности и индекса состояния кишечной микробиоты у детей.

КЦЖК обладают как системным влиянием (иммунomodуляция), так и местным эффектом, являясь непосредственным «топливом» для колоноцитов. Доказано также, что КЦЖК играют ведущую роль в противодействии колонизации энтеропатогенными штаммами *E. coli* [52].

Этот переход от бифидогенной и ацетогенной среды к бутирогенной (более взрослой) является важным для созревания кишечника и поддержания состава микробиоты. В частности, этот процесс связан со снижением риска развития атопии и уменьшением частоты детской экземы [53].

Бутират обладает регулирующим влиянием на противовоспалительные механизмы и участвует в ингибировании патогенов и снижении проницаемости кишечного барьера.

## Особенности микробной колонизации кишечника у недоношенных детей

К недоношенным детям относятся новорожденные, родившиеся при сроке гестации менее 37 недель. Во всем мире 14,8 млн детей рождаются преждевременно, и именно они составляют группу высокого риска в плане неонатальной заболеваемости и смертности [54].

К числу наиболее частых осложнений относятся такие грозные состояния, как респираторный дистресс-синдром, неонатальный сепсис, некротизирующий энтероколит (НЭК), ДЦП и присоединение инфекций. Дополнительные трудности заключаются в частом отсутствии сосательного рефлекса, дефиците грудного молока и необходимости использовать энтеральное и парентеральное питание. Временное отсутствие прямого контакта с матерью повышает риск гипогалактии

и требует использования детских молочных смесей. Все это приводит к развитию кишечного дисбактериоза. Следствием является повышенное содержание факультативных анаэробов [55].

Причинами для нарушения состава КМ являются условия отделения интенсивной терапии и в ряде случаев необходимость назначения антибиотиков как матери, так и недоношенному ребенку. Отмечено, что индивидуальные различия в составе КМ у детей с очень низкой массой тела при рождении (1500–1000 г) в условиях ОРПТ по мере длительности пребывания в стационаре становятся менее выраженными [58].

Особенности состава КМ у таких детей заключаются в резком снижении полезных родов (*Lactobacillus* и *Bifidobacteria*) и преобладании *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Clostridium* [59].

Вследствие нарушенного состава микробиоты на фоне незрелости иммунной системы у недоношенных детей возникает риск внутрибольничных инфекций, включая НЭК и сепсис. Вынужденное назначение антибиотиков при этих состояниях одновременно приводит к нарушению колонизации полезными микробами – бифидобактериями [60].

Чтобы снизить риск развития дисбактериоза, в практику выхаживания недоношенных детей постепенно и осторожно входит использование пробиотиков. В исследованиях показано, что *V. breve* M-16V способствуют снижению частоты НЭК [61].

Этот штамм также хорошо зарекомендовал себя в плане нормализации состава КМ [62]. Весьма важно, что получены данные о безопасности штамма *V. breve* M-16V и отсутствии побочных эффектов. Надо отметить, что в ряде публикаций указывается, что эффект пробиотиков является штаммоспецифическим.

## Заключение

Кишечная микробиота, которая играет важную роль на протяжении всей жизни человека, начинает формироваться у новорожденного ребенка под влиянием ряда факторов. Ведущими из этих факторов являются вид родоразрешения, вид вскармливания (естественное или искусственное), а также наличие или отсутствие антибиотикотерапии и влияние госпитальной среды. Существуют значительные различия между здоровыми новорожденными и недоношенными детьми, которые обычно испытывают дефицит грудного молока, имеют сниженный сосательный рефлекс и находятся в неблагоприятной с точки зрения микробного окружения госпитальной среде. К числу основных задач в неонатальный период относится повышение содержания бифидобактерий и лактобацилл и их доминирование в составе КМ, что положительно влияет на стимуляцию иммунной системы, конкурентно подавляет условно патогенную флору и снижает риск атопических заболеваний.

## Список литературы / References

1. Николаева И. В., Царегородцев А. Д., Шайхиева Г. С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс // Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018;63(3):13–18.

- Nikolaeva I. V., Tsaregorodtzev A. D., Shaykhiyeva G. S. Development of intestinal microbiota of infant and factors influencing this process. Russian Vestnik of Perinatology and Pediatrics, 2018;63(3):13–18.
2. Беляева И. А., Бомбардинова Е. П., Митиш М. Д., Потехина Т. В., Харитонова Н. А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья // Вопросы современной педиатрии. 2017;16(1):29–38.  
Belayeva I. A., Bombardirova E. P., Mitish M. D., Potel'hina T. V., Kharitono-va N. A. Ontogenesis and disontogenesis of intestinal microbiota in children up to 3 years old: trigger mechanism of childrens, health deviations. Problems of Current Pediatrics, 2017;16(1):29–38.
3. Макарова С. Г., Броева М. И. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты // Педиатрическая фармакология. 2016. № 13 (3). С. 270–282.  
Makarova S. G., Broeva M. I. Influence of various factors on early stages of intestinal microbiota development. Pediatric Pharmacology, 2016. No. 13 (3). 270–282.
4. Якушин А. С., Украинцев С. Е., Денисов М. Ю. Кишечная микробиота: формирование в раннем возрасте, влияние на здоровье, способы коррекции // Вопросы современной педиатрии. 2017. № 16 (6). С. 487–492.  
Yakushin A. S. Ukraintsev S. E. Denisov M. Yu. Intestinal microbiota: development in infancy, influence of health, methods of correction. Problems of Current Pediatrics, 2017;16(6):487–492.
5. Рыбина Е. В., Кенбаева К. Г., Савичева А. М. Особенности микрофлоры желудочно-кишечного тракта доношенных новорожденных при разных способах родоразрешения // Педиатр. 2014. № 3 (15). С. 30–32.  
Rybina E. V., Kenbaeva K. G., Savicheva A. M. Features of gastrointestinal microbiota of term newborns in various delivery methods. Pediatrics, 2014. No. V (3). P. 30–32.
6. Нетребенко О. К., Шумилов П. В., Грибакин С. Г. Грудное молоко как фактор программирования здоровья ребенка: исследование метаболизма, микробиома и их взаимосвязи // Вопросы детской диетологии. 2021;19(4):40–45.  
Netrebenko O. K., Shumilov P. V., Gribakin S. G. Breast milk as a factor of infant, s health programming: study of metabolome, microbiome and its interrelations. Problems of pediatric dietetics, 2021;19(4):40–45.
7. Самоукина А. М., Михайлова Е. С., Чернин В. В., Алексеева Ю. А. Микробиота пищеварительного тракта как системный фактор оценки здоровья человека и проведения превентивной коррекции // Лечение и профилактика. 2015. № 3 (15). С. 23–28.  
Samoukina A. M., Mikhailova E. S., Chernin V. V., Alekseeva Yu. A. Gastrointestinal tract microbiota as a systemic factor of human health evaluation and preventive correction. Treatment and Prevention, 2015. No. 3 (15). P. 23–28.
8. Беляева И. А., Бомбардинова Е. П., Турти Т. В., Митиш М. Д., Потехина Т. В. Кишечная микробиота у недоношенных детей – современное состояние проблемы // Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. № 3. С. 296–303.  
Belayeva I. A., Bombardirova E. P., Turti T. V., Mitish M. D., Potekhina T. V. Intestinal microbiota in premature infants – current stay of problem. Pediatric Pharmacology, 2015. No. 12 (3). P. 296–303.
9. Matamoros S., Gras-Leguen C., Le Vacon F., Potel G., de La Cochetiere M.-F. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. Trends Microbiol. 2013;21:167–173.
10. Hobbs A. J., Mannion C. A., McDonald S. W., Brockway M., Tough S. C. The impact of caesarean section on breastfeeding initiation, duration and difficulties in the first four months postpartum. BMC pregnancy and childbirth. 2016;16(1):1–9.
11. Bäckhed 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.
12. Shao Y., Forster S. C., Tsalki E., Vervier K., Strang A., Simpson N., Lawley T. D. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. Nature. 2019;574(7776):117–121.
13. Ahmadizar F., Vijverberg S. J. H., Arets H. G. M., de Boer A., Lang J. E., Garssen J., Kraneveld A., Maitland-van der Zee A. H. Early-life antibiotic exposure increases the risk of developing allergic symptoms later in life: A meta-analysis. Allergy. 2018;73:971–986.
14. Turta O., Rautava S. Antibiotics, obesity and the link to microbes-what are we doing to our children? BMC medicine. 2016;14(1):1–6.
15. Houghteling P. D., Walker W. A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2015;60:294–307.
16. Laforest-Lapointe I., Arrieta M. C. Patterns of early-life gut microbial colonization during human immune development: an ecological perspective. Frontiers in immunology. 2017;8:788.
17. Vangay P., Ward T., Gerber J. S., Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. Cell Host Microbe. 2015;17:553–564.
18. Ventura M., Turróni F., Lugli G. A., van Sinderen D. Bifidobacteria and humans: our special friends, from ecological to genomics perspectives. J. Sci. Food Agric. 2014;94:163–168.
19. Turróni F., Milani C., Duranti S., Mahony J., van Sinderen D., – Ventura M. Glycan utilization and cross-feeding activities by bifidobacteria. Trends in microbiology. 2018;26(4):339–350.
20. Milani C., Turróni F., Duranti S., Lugli G. A., Mancabelli L., Ferrario C., van Sinderen D., Ventura M. Genomics of the genus bifidobacterium reveals species-specific adaptation to the glycan-rich gut environment. Appl. Environ. Microbiol. 2015;82:980–991.
21. Korpela K., Costea P., Coelho L. P., Kandels-Lewis S., Willemsen G., Boomsma D. I., Segata N., Bork P. Selective maternal seeding and environment shape the human gut microbiome. Genome. Res. 2018;28:561–568.

22. Gomez-Gallego C., Garcia-Mantrana I., Salminen S., Collado M.C. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;21(6):400–405.
23. Fernández L., Langa S., Martín V., Maldonado A., Jiménez E., Martín R., Rodríguez J.M. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Research*. 2013;69(1):1–10.
24. Martín R., Langa S., Reviriego C., Jiménez E., Marín M.L., Xaus J. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *The Journal of Pediatrics*. 2003;143(6):754–8.
25. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J., Schütte U.M., Beck D.L., Abdo Z. et al. «Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk». *PLOS ONE*. 2011;6(6): e21313.
26. Fernández L., Langa S., Martín V., Maldonado A., Jiménez E., Martín R., Rodríguez J.M. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Research*. 2013;69(1):1–10.
27. Martín R., Jiménez E., Heilig H., Fernández L., Marín 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. *Applied and Environmental Microbiology*. 2009;75(4):965–9.
28. 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. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;96(3):544–51.
29. Maldonado J., Cañabate F., Sempere L., Vela F., Sánchez A.R., Narbona E. et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J. Pediatr. Gastroenterology and Nutrition*. 2012;54(1):55–61.
30. Jeurink P.V., van Bergenhenegouwen J., Jiménez E., Knippels L.M., Fernández L., Garssen J. et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Beneficial Microbes*. 2013;4(1):17–30.
31. Munblit D., Peroni D.G., Boix-Amorós A., Hsu P.S., Van't Land B., Gay M.C. et al. Human Milk and Allergic Diseases: An Unsolved Puzzle. *Nutrients*. 2017;9(8):894.
32. Soto A., Martín V., Jiménez E., Mader I., Rodríguez J.M., Fernández L. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014;59(1):78–88.
33. Yatsunenkov T., Rey F.E., Manary M.J., Trehan I., Dominguez-Bello M.G., Contreras M. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–7.
34. Khodayar-Pardo P., Mira-Pascual L., Collado M.C., Martínez-Costa C. (August 2014). Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *Journal of Perinatology*. 2014;34(8):599–605.
35. Heikkilä M.P., Saris P.E. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *Journal of Applied Microbiology*. 2003;95(3):471–8.
36. Wold A.E., Adlerberth I. Breast feeding and the intestinal microflora of the infant – implications for protection against infectious diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2000;478:77–93.
37. Lara-Villoslada F., Olivares M., Sierra S., Rodríguez J.M., Boza J., Xaus J. Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *The British Journal of Nutrition*. 2007;98 Suppl 1: S96–100.
38. Živković A.M., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Human milk glycomiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108 (supplement\_1):4653–4658.
39. Stahl B., Thurl S., Zeng J., Karas M., Hillenkamp, F., Steup M., Sawatzki G. Oligosaccharides from human milk as revealed by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Anal. Biochem*. 1994;223:218–226.
40. Ruiz-Moyano S., Toffen S.M., Garrido D.A., Smilowitz J.T., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Variation in consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated strains of *Bifidobacterium breve*. *Appl. Environ. Microbiol*. 2013;79:6040–6049.
41. Thomson P., Medina D.A., Garrido D. Human milk oligosaccharides and infant gut bifidobacteria: Molecular strategies for their utilization. *Food Microbiol*. 2018;75:37–46.
42. Sakanaka M., Hansen M.E., Gotoh A., Katoh T., Yoshida K., Odamaki T., Katayama T. Evolutionary adaptation in fucosylactose uptake systems supports bifidobacteria-infant symbiosis. *Science advances*. 2019;5(8): eaaw7696.
43. Zúñiga M., Monedero V. & Yebra M. J. Utilization of host-derived glycans by intestinal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species. *Frontiers in microbiology*. 2018;9:01917.
44. Milani C., Lugli G.A., Duranti S., Turrioni F., Mancabelli L., Ferrario C., Ventura M. *Bifidobacteria* exhibit social behavior through carbohydrate resource sharing in the gut. *Scientific reports*. 2015;5(1):1–14.
45. Jost T., Lacroix C., Braegger C., Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr. Rev.* 2015;73:426–437.
46. Boehm G., Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J. Nutr. Suppl.* 2008;138:1818s–1828s.
47. Elison E., Vignsnaes L.K., Rindom Krogsgaard L., Rasmussen J., Sørensen N., Mc-Connell B., Hennes T., Sommer M.O.A., Bytzer P. Oral supplementation of healthy adults with 2'-O-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose is well tolerated and shifts the intestinal microbiota. *Br. J. Nutr.* 2016;116:1356–1368.
48. Pham V.T., Lacroix C., Braegger C.P., Chassard C. Early colonization of functional groups of microbes in the infant gut. *Environ. Microbiol.* 2016;18:2246–2258.
49. Bridgman S.L., Azad M.B., Field C.F., Haqq A.M., Becker A.B., Mandhane P.J., Subbarao P., Turvey S.E., Sears M.R., Scott J.A. et al. Fecal short-chain fatty acid variations by breastfeeding status in infants at 4 months: Differences in relative versus absolute concentrations. *Front. Nutr.* 2017;4:11.
50. Henrick B.M., Hutton A.A., Palumbo M.C., Casabur, G., Mitchell R.D., Underwood M.A., Smilowitz J.T., Frese S.A. Elevated fecal pH indicates a profound change in the breastfed infant gut microbiome due to reduction of *Bifidobacterium* over the past century. *mSphere* 2018;3: e00041–00018.
51. Orrhage K., Nord C.E. *Bifidobacteria* and *lactobacilli* in human health. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2000;26:95–111.
52. 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*. 2011;469:543–547.
53. Schwab C., Ruscheweyh H.-J., Bunesova V., Pham V.T., Beerenwinkel N., Lacroix C. Trophic Interactions of infant bifidobacteria and eubacterium hallii during L-Fucose and fucosyllactose degradation. *Front. Microbiol.* 2017;8:95.
54. Lee H.L., Shen H., Hwang I.Y., Ling H., Yew W.S., Lee Y.S., Chang M.W. Targeted approaches for in situ gut microbiome manipulation. *Genes*. 2018;9(7):351.
55. Wopereis H., Sim K., Shaw A., Warner J.O., Knol J., Kroll J.S. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: Effects of prebiotics and role in eczema development. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141(4):1334–1342.
56. Chawanpaiboon S., Vogel J.P., Moller A.-B., Lumbiganon P., Petzold M., Hogan D., Landoulsi S., Jampathong N., Kongwattanakul K., Laopaiboon, M. et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob. Health*. 2019;7: e37–e46.
57. Gibson M.K., Wang B., Ahmadi S., Burnham C.-A.D., Tarr P.L., Warner B.B., Dantas G. Developmental dynamics of the preterm infant gut microbiota and antibiotic resistance. *Nat. Microbiol.* 2016;1:16024.
58. Patel A.L., Mutlu E.A., Sun Y., Koenig L., Green S., Jakubowicz A., Mryan J., Engen P., Fogg L., Chen A.L. et al. Longitudinal survey of microbiota in hospitalized preterm very-low-birth-weight infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016;62:292–303.
59. Kurath-Koller S., Neumann C., Moissi-Eichinger C., Kraschl R., Kanduth C., Hopfer B., Pausan M.R., Urlesberger B., Resch B. Hospital regimens including probiotics guide the individual development of the gut microbiome of very low birth weight infants in the first two weeks of life. *Nutrients*. 2020;12:1256.
60. Zwiitink R.D., Renes I.B., van Lingen R.A., van Zoeren-Grobden D., Konstanti P., Norbruis O.F., Martin R., Groof Jebbink L.J.M., Knol J., Belzer C. Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018;37:475–483.
61. Patole S.K., Rao S.C., Keil A.D., Nathan E.A., Doherty D.A., Simmer K.N. Benefits of *Bifidobacterium breve* M-16V Supplementation in Preterm Neonates – A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE*. 2016;11: e0150775.
62. Costeloe K., Hardy P., Juszczak E., Wilks M., Millar M.R., Probiotics in Preterm Infants Study Collaborative, G. *Bifidobacterium breve* BBG-001 in very preterm infants: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:649–660.

Статья поступила / Received 24.06.22  
 Получена после рецензирования / Revised 05.07.22  
 Принята в печать / Accepted 11.07.22

**Сведения об авторах**

**Грибакин Сергей Германович**, д.м.н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии<sup>1</sup>. E-mail: serg.gribakin2016@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3738-3792  
**Орлова Светлана Владимировна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии<sup>2</sup>. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591  
**Подопригора Ирина Викторовна**, к.м.н., доцент, зав. кафедрой микробиологии им. В.С. Киктенко медицинского факультета<sup>2</sup>. E-mail: podoprigora-iv@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-4099-2967

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва  
<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

**Автор для переписки:** Грибакин Сергей Германович.  
 E-mail: serg.gribakin2016@yandex.ru

**About authors**

**Gribakin Sergey G.**, DM Sci (habil.), professor of the Dept of Dietology and Nutrition<sup>1</sup>. E-mail: serg.gribakin2016@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3738-3792.  
**Orlova Svetlana V.**, D.M. Sci. (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology<sup>2</sup>. E-mail: rudn\_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591  
**Podoprigora Irina V.**, PhD Med, associate professor, head of Dept of Microbiology<sup>2</sup>. E-mail: podoprigora-iv@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-4099-2967

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
<sup>2</sup> Peoples, Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Gribakin Sergey G. E-mail: serg.gribakin2016@yandex.ru

**Для цитирования:** Грибакин С.Г., Орлова С.В., Подопригора И.В. Формирование и роль кишечной микробиоты у доношенных и недоношенных новорожденных. Акцент на грудное вскармливание. *Медицинский алфавит*. 2022; (16): 44–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-16-44-50>

**For citation:** Gribakin S.G., Orlova S.V., Podoprigora I.V. Development and role of intestinal microbiota in term and preterm newborn babies. Accent on breast feeding. *Medical alphabet.* 2022; (16): 44–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-16-44-50>

