

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Антонова Л.К.<sup>1</sup>, Самоукина А.М.<sup>1</sup>, Алексеева Ю.А.<sup>1</sup>, Федотова Т.А.<sup>1</sup>, Петрова О.А.<sup>1</sup>, Страхова С.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, Тверь, e-mail: [anna\\_samoukina@mail.ru](mailto:anna_samoukina@mail.ru)

В последние годы отмечается большой интерес к проблеме формирования микробиоты у детей первого года жизни и долгосрочным эффектам этого процесса, отражающимся на состоянии здоровья в различные периоды онтогенеза. За последние 5 лет представление о микробиоценозе различных экологических ниш человека в научной среде значительно изменилось благодаря внедрению современных генотипических подходов идентификации микроорганизмов. Микробиота пищеварительного тракта характеризуется наиболее широким спектром разнообразия на индивидуальном и популяционном уровне, выполняет ряд важных функций и обуславливает здоровье человека в целом. Исследования последних десятилетий показали роль микробиома, сообщества микроорганизмов и их геномов в регуляции не только различных этапов метаболизма и иммунной функции, но и поведения человека. Неблагоприятное влияние на формирование кишечной микробиоты на ранних этапах развития оказывает ряд факторов, включая осложненное течение беременности, нарушение эндоекологии у матери, изменение сроков гестации, оперативный способ родоразрешения, позднее прикладывание к груди, отказ от естественного вскармливания и искусственное вскармливание с рождения, широкое использование антибактериальных препаратов. В этом обзоре основное внимание будет уделено систематизации многочисленных разрозненных данных о формировании микробиоты кишечника у детей первого года жизни и влиянию на этот процесс способа родоразрешения и характера вскармливания.

Ключевые слова: микробиота, пищеварительный тракт, дети первого года жизни.

## MODERN VIEW ON THE FORMATION OF MICROBIOTES DIGESTIVE TRACT IN CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE

Antonova L.K.<sup>1</sup>, Samoukina A.M.<sup>1</sup>, Alekseeva Y.A.<sup>1</sup>, Fedotova T.A.<sup>1</sup>, Petrova O.A.<sup>1</sup>, Strakhova S.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tver State Medical University, Tver, e-mail: [anna\\_samoukina@mail.ru](mailto:anna_samoukina@mail.ru)

In recent years, there has been great interest in the problem of the microbiota formation in children of the first year of life and the long-term effects of this process, which are reflected in the state of health at various periods of ontogenesis. Over the past 5 years, the understanding of the microbiocenosis of various human ecological areas in the scientific community has significantly changed due to the introduction of modern genotypic approaches to the identification of microorganisms. The microbiota of the digestive tract is characterized by the widest range of diversity at the individual and population level, performs a number of important functions and determines the health of the person as a whole. Studies in recent decades have shown the role of the microbiome, the community of microorganisms and their genomes, in the regulation of not only the different stages of metabolism and immune function, but also human behavior. A number of factors have an adverse effect on the formation of the intestinal microbiota in the early stages of development, including complicated pregnancy, maternal endoecology disruption, prematurity operative delivery, late breastfeeding, refusal of natural feeding and artificial feeding from birth, widespread use of antibacterial drugs. In this review, the main attention will be paid to systematization of numerous disparate data on the formation of the intestinal microbiota in children of the first year of life and on the influence of the mode of delivery and feeding on this process.

Keywords: microbiota, digestive tract, children of the first year of life.

В последние годы отмечается большой интерес к проблеме формирования микробиоты кишечника у детей, особенно в раннем возрасте. Прежде всего, это обусловлено тем, что в представлении о микробиоценозе различных биотопов организма человека произошли значительные изменения, и сегодня появилась возможность генотипического

подхода к идентификации многочисленного микробного сообщества и ранее не изученных видов бактерий. Это стало возможным с появлением метагеномики - науки, изучающей последовательность фрагментов ДНК смешанной микробной популяции, включая культивируемые и, что особенно актуально, некультивируемые виды микроорганизмов [1-3].

Микробиота пищеварительного тракта характеризуется широким спектром разнообразия на индивидуальном и популяционном уровне. Сегодня известно, что микробиота кишечника, наиболее колонизированного биотопа организма человека, в значительной степени обуславливает его здоровье, поскольку представители микробиоты во многом определяют иммунный ответ и устойчивость к патогенам, участвуют в обмене широкого спектра микро- и макронутриентов [4-6]. Кроме того, микробиота кишечника выполняет необходимые для жизнедеятельности организма функции, включая иммуномодулирующую, детоксикационную, антиканцерогенную, пищеварительную, осуществляет колонизационную резистентность, а также поддерживает биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие, необходимое для сохранения постоянства внутренней среды и здоровья человека в целом [7-9].

Доказано, что неблагоприятное влияние на различные звенья иммунной системы ребенка имеет долгосрочные последствия и приводит, в частности, к развитию аллергии [10; 11]. Кроме того, использование антибиотиков, вызывающее дисбаланс микробиоты, способствует развитию ожирения в детском и подростковом возрасте [12]. Исследования последних десятилетий показали роль микробиома, сообщества микроорганизмов и их геномов, в регуляции не только метаболизма и иммунной функции, но и поведения людей. Установлено, что микрофлора кишечника, так называемый второй мозг, влияет на формирование и дальнейшую деятельность центральной нервной системы. Зарубежными исследователями установлена связь между определенными представителями нормомикробиоты и аутизмом [13-15].

Многочисленные исследования показали, что первые 1000 дней жизни являются важным и определяющим периодом в формировании основ здоровья человека, построении программы на всю дальнейшую жизнь [7; 9; 12]. Условиями формирования нормальной микробиоты кишечника ребенка являются: физиологическое течение беременности, роды в срок через естественные родовые пути, раннее прикладывание к груди (в течение первых 30 минут после рождения), получение ребенком молозива, исключительно грудное вскармливание в первое полугодие жизни [16; 17]. Неблагоприятное влияние на формирование кишечной микробиоты на ранних этапах онтогенеза оказывает ряд факторов, включая осложненное течение беременности, нарушение эндоекологии у матери, изменение сроков гестации, оперативный способ родоразрешения, позднее прикладывание к груди,

отказ от естественного вскармливания и искусственное вскармливание с рождения, широкое использование антибиотиков [18; 19].

Целью настоящего обзора является систематизация данных научной литературы и анализ современного представления о формировании микробиоты кишечника у детей первого года жизни и факторах, влияющих на этот процесс.

*Формирование кишечной микробиоты.* Установлено, что заселение и становление микробного профиля кишечника, а также воздействие микроорганизмов на ребенка начинается еще во внутриутробный период развития, задолго до рождения. Сегодня известно, что у здоровых новорожденных бактерии присутствуют в амниотической жидкости, вследствие бактериальной транслокации, однако это микробное сообщество немногочисленно и качественно достаточно однообразно. Пока еще не совсем ясно, как микроорганизмы преодолевают фетоплацентарный барьер. Текущие гипотезы предполагают три основных источника формирования микробиома плаценты: 1) восходящий поток из микробиома влагалища, 2) материнские дендритные клетки «отбирают» бактерии из просвета кишечника, которые внедряются и транспортируются к плаценте, и 3) транслокация с током крови [9; 20]. В микробиоме плаценты выделены бактерии пяти основных типов, включая Firmicutes, Proteobacteria, Tenericutes, Bacteroidetes и Fusobacteria [21]. По данным других исследований, микробиота плаценты при физиологических родах содержит высокий уровень *Lactobacillus* spp., *Propionibacterium* spp. и представителей семейства Enterobacteriaceae [22; 23]. «Нестерильность» кишечника до рождения подтверждается наличием 16S рРНК (микробной рибосомальной РНК) в меконии детей с различным сроком гестации. В пуповинной крови новорожденных выявлены липополисахариды клеточной стенки бактерий [24-26].

Однако активная колонизация и формирование микробиоты кишечника здорового новорожденного с нормальным сроком гестации начинается после рождения. Первый этап формирования кишечной микробиоты длится около двух недель и характеризуется преобладанием бактерий рода *Streptococcus* и семейства Enterobacteriaceae. На втором этапе в микробном профиле кишечника появляются грамположительные неспорообразующие анаэробы, представители родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в зависимости от характера вскармливания – грудного или искусственного, соответственно, а также представители родов *Clostridium* и *Bacteroides* в меньшем, чем в более позднем возрасте, количестве [25; 26].

В зависимости от возраста микробиом кишечника обладает определенной специфичностью. Изменения в кишечной микробиоте возникают в течение первых двух лет жизни и коррелируют с влиянием экзогенных факторов, включая окружающую среду и диету. В метаболоме фекалий детей до шестимесячного возраста наблюдается преобладание

углеводов, в частности лактозы, галактозы и глюкозы, а позднее с нарастанием количества микроорганизмов в кишечнике увеличивается концентрация аминокислот и короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). Введение твердой пищи в питание младенца приводит к тому, что кишечная микробиота становится более разнообразной, а количество *Bacteroides*, *Clostridium* и других анаэробных бактерий быстро увеличивается, тогда как доля бифидобактерий становится более стабильной [12]. Эти изменения микробиоты и приводят к увеличению количества и соотношения КЖК, являющихся биохимическими маркерами симбионтной микрофлоры толстого кишечника. КЖК, образованные в результате микробного метаболизма, имеют значение как для физиологических процессов непосредственно в толстой кишке, так и для макроорганизма в целом. Синтез КЖК необходим для реализации функции колонизационной резистентности, а также они участвуют в обеспечении колоноцита энергией, преимущественно за счет масляной кислоты [7]. Биохимические маркеры фекального метаболома детей в возрасте двух лет уже в большей степени соответствуют этим показателям у взрослого человека за счет увеличения уровня уксусной и масляной кислот [27].

Исследования последних лет показали, что особенности функционирования микробиоты кишечника у детей первых лет жизни характеризуются нестабильностью качественных и количественных параметров микрофлоры и узким спектром симбионтов, нарушением соотношения между облигатной и факультативной, условно-патогенной микрофлорой, проявляющимися в изменении их метаболической активности и повышении провоспалительного потенциала [28]. Видовой и количественный состав микробиоты кишечника отличается в различных популяциях, что также связано с действием экзогенных факторов (регион проживания, характер питания и др.). В результате кишечная микробиота младенцев из Северной Европы представлена более высоким содержанием *Bifidobacteria*, *Atopobium*, *C. perfringens*, *C. difficile*, в то время как в Южной Европе наблюдается более высокая доля *Bacteroides*, *Eubacteria* и *Lactobacillus* [12].

*Взаимосвязь микробиоты ЖКТ, способа родоразрешения и характера вскармливания.*

На формирование микробиоты пищеварительного тракта выраженное влияние оказывают эндогенные факторы, в частности ассоциированные с организмом матери. Одними из важных факторов, наряду с генетическим, наличием у матери различной соматической патологии, являются способ родоразрешения и характер вскармливания. В ряде исследований показано, что у детей в зависимости от способа родоразрешения имеются различия в профилях микробного заселения кишечника, некоторые из этих изменений сохраняются в период раннего детства [29; 30]. При естественном способе родоразрешения достаточно быстро у новорожденного формируется начальный кишечный микробиом,

представленный материнскими микроорганизмами вагинального и кишечного происхождения. При оперативном способе родоразрешения в начальной контаминации и колонизации участвуют микроорганизмы окружающей среды [12; 31].

Формирование микробиоты кишечника у детей с нормальным сроком гестации, родившихся естественным путем, характеризуется микробным профилем, включающим разнообразные виды с достаточно равномерным распределением, но количественно преобладают неспорообразующие анаэробы родов *Bacteroides* и *Bifidobacteria* [32]. Микробный профиль кишечника детей, рожденных оперативно, нестабилен и изменяется в течение первых шести месяцев жизни, а также характеризуется меньшим микробным разнообразием на протяжении первых двух лет после рождения [29; 33].

В настоящее время опубликованы результаты целого ряда исследований, описывающих особенности микробиоты при естественных и оперативных родах. По мнению одних исследователей, микробный профиль кишечника детей, рожденных оперативно, отличается высоким содержанием спорообразующих анаэробов, включая *Clostridium difficile*, и коррелирует с повышенным риском развития аллергических заболеваний и метаболических нарушений [34].

Известно, что способ родоразрешения оказывает огромное влияние на первичную колонизацию пищеварительного тракта ребенка. Описано, что основными колонизаторами при естественных родах сразу после рождения являются аэробные и факультативные анаэробные бактерии, представители *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* и *Enterobacteriaceae*, которые способны существовать в условиях аэробной среды кишечника ребенка. Впоследствии среда изменяется, что способствует развитию анаэробов, представителей родов *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Clostridium*. Следует отметить, что при первичной колонизации кишечника детей при естественных родах доминируют представители вагинальной и кишечной микробиоты матери, включая *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Prevotella* и *Sneathia* spp. [31; 35].

При оперативном способе родоразрешения отсутствует контакт новорожденного с микроорганизмами родовых путей матери и первичная колонизация кишечника вагинальными микроорганизмами не происходит. Это приводит к колонизации свободной ниши преимущественно представителями микробиоты кожи матери, рук медицинского персонала и окружающей среды стационара, в частности бактериями родов *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* [36].

В работе Е.В. Рыбина с соавт. (2014) показаны особенности становления микробиоты ЖКТ детей, рожденных естественным и оперативным путем. При вагинальных родах в первые часы жизни контаминация кишечника бактериями происходит у 78%

новорожденных, тогда как при оперативных родах лишь у 27% детей. Большое влияние на формирование микробиоты кишечника детей оказывает использование в период беременности и родов антибактериальных и пробиотических препаратов. Назначение матерям антимикробных препаратов привело к уменьшению количества или полному отсутствию лактобацилл в аспирате желудочного содержимого и меконии детей, тогда как назначение пробиотиков беременным женщинам не повлияло на колонизацию кишечника детей лактобациллами [37].

Постнатальное заселение кишечника ребенка, рожденного оперативно, происходит с участием рук персонала и больничных штаммов, что нарушает механизмы приоритетного заселения микроорганизмами материнского происхождения. Показано, что при оперативных родах через четыре месяца наблюдалось более низкое содержание бифидобактерий в кишечнике, а по результатам молекулярно-генетического анализа, микробная популяция отличалась меньшим разнообразием и снижением количества представителей родов *Bifidobacteria* и *Bacteroides* [31; 32].

Многочисленные исследования последних лет показали более высокую частоту аллергических заболеваний у детей с оперативным способом родоразрешения, которые ассоциируют с нарушением процесса формирования кишечного микробиоценоза. Однако результаты исследований отдельных представителей микробиоты у детей, рожденных кесаревым сечением, включая *Clostridium difficile*, *Escherichia* и *Shigella*, дали противоречивые результаты [34; 38]. При исследовании кишечной микробиоты 324 детей из Швеции, Италии и Великобритании с использованием культурального метода были выявлены различные профили микробного заселения в зависимости от способа родоразрешения. Так, колонизация кишечника детей *E.coli*, представителями родов *Bifidobacterium* и *Bacteroides* происходила достоверно позднее ( $p < 0,001$ ) при оперативном родоразрешении. У детей этой группы в течение всего периода наблюдения отмечалось более высокое содержание бактерий рода *Clostridium* ( $p < 0,001$ ) [39]. Всемирная аллергологическая организация пришла к выводу, что, вероятно, будет полезно использовать пробиотики для профилактики экземы у детей с отягощенным семейным анамнезом по аллергическим заболеваниям [40]. Было установлено, что пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG снижает риск экземы у ребёнка при приёме его женщинами в течение последнего триместра беременности и грудного вскармливания или при назначении младенцам [41].

Одним из факторов, сопряженным со способом родоразрешения, является характер вскармливания, а именно, отсроченное прикладывание к груди детей при кесаревом сечении. Естественное вскармливание и раннее прикладывание к груди определяют колонизацию

кишечника младенцев. Кишечник здорового новорожденного с нормальным сроком гестации первоначально колонизируется большим количеством представителей родов *Enterobacter* и *Streptococcus*, что не зависит от характера вскармливания [29; 42]. Ряд авторов предполагает, что эти бактерии способствуют подготовке кишечника к колонизации анаэробами *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Clostridium*, происходящей с 4-го по 7-й день жизни. У здоровых доношенных новорожденных, получающих грудное вскармливание, к 7-му дню жизни в составе микробиоты преобладают представители бифидо- и лактобактерий [43].

На формирование микробиоты кишечника в первые часы и дни постнатальной жизни огромное влияние оказывает характер вскармливания, поскольку ребенок адаптируется к энтеральному типу питания. У детей, получающих грудное вскармливание, количество бифидобактерий вдвое больше, чем у детей, находящихся на искусственном вскармливании, и бифидобактерии занимают у них доминирующее положение в течение первых нескольких недель жизни. Микробный профиль кишечника детей при грудном вскармливании характеризуется выраженным разнообразием, и наряду с представителями бифидобактерий (*B.breve*, *B.bifidum*, *B.longum*), которые составляют до 60-90% от общей фекальной микробиоты, выделяются энтерококки, энтеробактерии, вейллонеллы [29; 44]. Микробный профиль кишечника детей при искусственном вскармливании характеризуется преобладанием строгих и факультативных анаэробов, таких как *Bacteroides* и *Clostridium*, а также *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Enterobacteriaceae*, с более поздней колонизацией бифидобактериями [33].

Профиль микробного заселения кишечника детей с различным характером вскармливания обусловлен рядом факторов, включая наличие собственной микрофлоры молока и олигосахаридов, которые являются пребиотиками для основных представителей микробиоты кишечника, включая бифидо- и лактобактерии [45]. До недавнего времени считалось, что грудное молоко стерильно, однако обнаружение в составе грудного молока бактерий в количестве от  $10^3$  до  $10^4$  КОЕ/мл позволило сформулировать такое понятие, как «микробиом грудного молока», и показало влияние грудного вскармливания, как естественного «персонафицированного» пре- и пробиотика, на формирование микробиоты кишечника ребенка [46]. Молоко человека является источником стафилококков, стрептококков, молочнокислых бактерий, и прежде всего бифидобактерий [29]. Микробиом грудного молока находится в тесной динамической взаимосвязи с особенностями материнского фенотипа и способа родоразрешения, которые влияют впоследствии на профиль микробного заселения ЖКТ ребенка [47].

### **Заключение**

Таким образом, по данным анализа современной научной литературы, становление и

развитие микробиоты кишечника ребенка начинается еще в период внутриутробного развития. На качественные и количественные параметры микробиоты кишечника новорожденного влияет ряд экзогенных факторов, включая особенности питания и среды обитания, и эндогенных, ассоциированных, в первую очередь, с организмом матери. На формирование микробиома кишечника у новорожденных и детей первого года жизни большое влияние оказывает способ родоразрешения - естественные роды или кесарево сечение, и характер вскармливания - грудное или искусственное. Однако, несмотря на большой объем информации в этой области, обращает на себя внимание отсутствие единого взгляда и неоднозначность интерпретации полученных в многочисленных исследованиях результатов. Это объясняется, в частности, различными подходами к идентификации микроорганизмов, отсутствием конкретных рекомендаций по исследованию микробиоты пищеварительного тракта у детей первого года жизни с учетом многофакторной системы формирования микробиома человека. Следовательно, исследования в данной области остаются актуальной проблемой для разработки подходов к изучению и коррекции микроэкологии.

#### Список литературы

1. Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M., Fierer N., Gordon J.I., Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009. Dec 18. no.326(5960). P. 1694-1697.
2. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S., Gordon G.I., Relman D.A., Fraser-Liggett C.M., Nelson K.E. Metagenomic analysis of human distal gut microbiome. *Science*. 2006. no.312(5778). P. 1355-9. DOI: 10.1126/science.1124234.
3. Bull M.J., Plummer N.T. Part 1: the human gut microbiome in health and disease, *Integr. Med. A Clinician's J*. 2014. no.13 (6). P. 17-22.
4. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J. The human microbiome project. *Nature*. 2007. no.449(7164). P. 804-810. DOI: 10.1038/nature06244.
5. Belda-Ferre P., Alcaraz L.D., Cabrera-Rubio R., Romero H., Simon-Soro A., Pignatelli M., Mira A. The oral metagenome in health and disease. *ISME J*. 2011. no.6(1). P. 46-56.
6. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J. Nutr.* 2007. no.137 Suppl 1.P. 259-266.
7. Захарова И.Н., Ардатская М.Д., Сугян Н.Г. Влияние мультиштаммового пробиотика на метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей грудного возраста с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта: результаты плацебоконтролируемого исследования // *Вопросы современной педиатрии*. 2016. том 15. №

1. С. 68-73.

8. 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.
9. Pelzera E., Gomes-Arango L.F., Barrett H.L., Nitert M.D. Review: Maternal health and the placental microbiome. *Placenta*. 2017. no.54. 30-37.
10. Heederic D., von Mutius E. Does diversity of environmental microbial exposure matter for the occurrence of allergy and asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012 Jul. no.130(1). P. 44-50.
11. Blaser M. Antibiotic overuse: Stop the killing of beneficial bacteria. *Nature*. 2011. Aug 24. no.476(7361). P. 393-4. DOI: 10.1038/476393a.
12. Angelakis E., Raoult D. Gut microbiota modifications and weight gain in early life. *Human Microbiome Journal*. 2018. no.7-8. P.10-14.
13. Yang Y., Tian J., Yang B. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sci*. 2018. no. 194. P. 111-119.
14. Strati F., Cavalieri D., Albanese D., De Felice C., Donati C., Hayek J., Jousson O., Leoncini S., Renzi D., Calabro A., De Filippo C. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 2017. no.5. P. 24. DOI: 10.1186/s40168-017-0242-1.
15. Vuong H.E., Hsiao E.Y. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol. Psychiatry*. 2017. (81). no.5. P. 411-423.
16. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю. Профилактическая педиатрия – новые вызовы // *Вопросы современной педиатрии*. 2012. №11(2). С.7-10.
17. Печуров Д.В., Турти Т.В., Беляева И.А., Тяжева А.А. Микробиота кишечника у детей: от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний // *Педиатрическая фармакология*. 2016. №13(4). С. 377-383. DOI: 10.15690/pf.v13i4.1611.
18. Макарова С.Г., Броева М.И. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты // *Педиатрическая фармакология*. 2016. №13(3). С. 270-282.
19. 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.
20. Zheng J., Xiao X., Zhang Q., Mao L., Yu M., Xu J. The placental microbiome varies in association with low birth weight in full-term neonates. *Nutrients*. 2015. no.7 (8). P. 6924-6937.
21. Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med.* 2014. no.6 (237). P. 237ra65.

22. Collado M.C., Rautava S., Aakko J., Isolauri E., Salminen S. Human gut colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep.* 2016. no.6. P. 231-29.
23. DiGiulio D.B., Callahan B.J., McMurdie P.J., Costello E.K., Lyell D.J., Robaczewska A., Sun C.L., Goltsman D.S.A., Wong R.J., Shaw G., Stevenson D.K., Holmes S.P., Relman D.A. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2015. no.112 (35). P. 11060-11065.
24. Ardisson A. N., de la Cruz D.M., Davis-Richardson A.G., Rechcigl K.T., Li N., Drew J.C., Murgas-Torrazza R., Sharma R., Hudak M.L., Triplett E.W., Neu J. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One.* 2014. no.9(3). e0090784.
25. Guaraldi F., Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2012. no.11. P. 4662-4672.
26. Moles L., Gomez M., Heilig H., Bustos G., Fuentes S., de Vos W., Fernandez L., Rodriguez J.M., Jimenez E. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first of life. *PLoS One.* 2013. no.8. e66986.
27. Sellitto M., Bai G., Serena G., Friske W.F., Sturgeon C., Gajer P., White J.R., Koenig S.K., Sakamoto J., Boothe D., Gicquelais R., Kryszak D., Puppa E., Fassano A. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PLoS One.* 2012. no.7(3). e33387. DOI: 10.1371/journal.pone.0033387.
28. Носкова О.Ю., Григорович М.С., Ардатская М.Д. Микробиологические и функциональные аспекты становления микробиоты кишечника у детей – жителей города Кирова // *Вятский медицинский вестник.* 2015. №3. С. 39-42.
29. 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.
30. Salminen S., Gibson G.R., McCartney A.L., Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in year old children. *Gut.* 2004. no.53. P. 1388-9.
31. Domingues-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Flerer N., Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. No.107. P. 11971-11975.
32. Huurre A., Kalliomaki M., Rautava S., Rinne M., Salminen S., Isolauri E. Mode of delivery - effect on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology.* 2008. no.93. P. 236-40.
33. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., Harris K., Quince C., Jernberg C., Björkstén B., Engstrand L., Andersson A.F. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section.

Gut. 2014. no.63. P. 559–66.

34. Thavagnanam S., Fleming J., Bromley A., Shields M.D., Cardwell C.R. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2008. no.38. P. 629-633.
35. Pantoja-Feliciano I., Clemente J.C., Costello E.K., Perez M.E., Blaser M.J., Knight R., Dominguez-Bello M.G. Biphasic assembly of the murine intestinal microbiota during early development. *ISME J*. 2013. no.7(6). P. 1112-1115.
36. Biasucci G., Benenati B., Morelli L., Bessi E., Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J. Nutr*. 2008. no.138(9). P. 1796-1800.
37. Рыбина Е.В., Кенбаева К.Г., Савичева А.М. Особенности микрофлоры желудочно-кишечного тракта доношенных новорожденных при разных способах родоразрешения // *Педиатр*. 2014. №V(3). С. 30-32.
38. Kristensen K, Henriksen L. Caesarean section and disease associated with immune function. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016. №137(2). С. 587-590. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.040.
39. Adlerberth I., Strachan D.P., Matricardi P.M., Ahrné S., Orfei L., Åberg N., Perkin M.R., Tripodi S., Hesselmar B., Saalman R., Anthony R. Coates A.R., Bonanno C.L., Panetta V., Wold A.E. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007. no.120(2). P. 343-350.
40. Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C., Ahn K., Al-Hammadi S., Agarwal A., Beyer K., Burks W., Canonica G.W., Ebisawa M., Gandhi S., Kamenwa R., Lee B.W., Li H., Prescott S., Riva J.J., Rosenwasser L., Sampson H., Spigler M., Terraciano L., Vereda-Ortiz A., Wasserman S., Yepes-Nuñez J.J., Brożek J.L., Schünemann H.J. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ. J*. 2015. no.8. P. 4.
41. Elazab N., Mendy A., Gasana J., Vieira E.R., Quizon A., Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics*. 2013. no.132. P. e666-76.
42. Mackie R., Sghir A., Gaskins R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1999. no.69. P. 1035-1045.
43. Harmsen H.J., Wildeboer-Veloo A.C., Raangs G.C., Wagendorp A.A., Klijn N., Bindels J., Welling G.W. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J.Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000. no.30. P. 61-7.
44. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007. no.5. e177.

45. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E., Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr.* 2012. no.96. P. 544-551.
46. Martin R., Langa S., Reviriego C., Jiménez E., Marín M.L., Xaus J., Fernandez L., Rodriguez J.M. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J. Pediatr.* 2003. no.143(6). P. 754-758.
47. Бовбель И.Э. Современные представления о микробиоте кишечника и возможности эффективного применения пробиотиков в практике врача-педиатра // *Медицинские новости.* 2017. №2. С. 25-31.