УДК 616.34-008-07-08-053.3+57.084.2+573.7+575+612.648.1
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.62.43.002

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О КИШЕЧНОМ МИКРОБИОМЕ И ЭТАПЫ ЕГО ФОРМИРОВАНИЯ

© Наталья Михайловна Богданова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:
Наталья Михайловна Богданова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4516-4194

Для цитирования: Богданова Н.М. Современные данные о кишечном микробиоме и этапы его формирования // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 15–36. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.62.43.002

Поступила: 06.03.2023 **Одобрена: 11.04.2023** **Принята к печати: 28.04.2023**

Резюме. Микробиом человека — совокупность микроорганизмов, преимущественно бактерий, населяющих его организм. В современном мире отношения макроорганизма с кишечными микробами — результат эволюции на протяжении жизни тысячи поколений. За последние годы благодаря метагеномному анализу выделено и описано около 240 новых видов микроорганизмов желудочно-кишечного тракта, многие из которых еще не культивированы. В процессе эволюции микроорганизмы адаптируются к условиям окружающей среды и приобретают повышенную способность к размножению. Несмотря на использование геномных технологий, вопрос о микробной колонизации плода остается дискуссионным. Установлено, что микробиом (одонтогенный, кишечный, влагалищный) матери и санитарное состояние окружающей среды определяют характер первичной колонизации ребенка. В последующем состав его кишечной микробиоты во многом зависит от характера вскармливания. Микробиом грудного молока довольно сложен, динамичен и переменчив на протяжении лактации. Кишечная микробиота ребенка, получающего грудное молоко, характеризуется высоким популяционным уровнем младенческих видов бифидобактерий (90%) и низким содержанием *C. difficile* и *E. coli*. Введение продуктов прикорма модифицирует бактериальное разнообразие в кишечнике малыша. Показано, что на состав кишечной микробиоты ребенка значительное влияние оказывает место проживания и посещение детского учреждения. Таким образом, формирование кишечного микробиома является длительным, сложным мультифакторным процессом, нарушение которого ассоциируется с развитием различных патологических состояний в детском организме. Понимание механизмов развития микробиома позволит разработать эффективные методы профилактики и коррекции микроэкологических нарушений у ребенка и связанных с ними заболеваний в разные периоды жизни.

Ключевые слова: *микробиом; плод; меконий; кишечник; грудное молоко; младенец.*

MODERN DATA ON THE INTESTINAL MICROBIOME AND THE STAGES OF ITS FORMATION

© Natalia M. Bogdanova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:
Natalia M. Bogdanova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4516-4194

For citation: Bogdanova NM. Modern data on the intestinal microbiome and the stages of its formation. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(2):15–36. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.62.43.002

Received: 06.03.2023 **Revised: 11.04.2023** **Accepted: 28.04.2023**

Abstract. The human microbiome is a collection of microorganisms, mainly bacteria, that inhabit the human body. In today's world, the relationship of a macroorganism with intestinal microbes is the result of evolution over a lifetime of thousands of generations. In recent years, due to metagenomic analysis, about 240 new species of microorganisms of the gastrointestinal tract have been isolated and described, many of which have not yet been cultivated. In the process of evolution, microorganisms adapt to environmental conditions and acquire an

increased ability to reproduce. Despite the use of genomic technologies, the issue of microbial colonization of the fetus remains debatable. It has been established that the microbiome (odontogenic, intestinal, vaginal) of the mother and the sanitary state of the environment determine the nature of the primary colonization of the child. Subsequently, the composition of its intestinal microbiota largely depends on the nature of feeding. The human milk microbiome is quite complex, dynamic and changeable throughout lactation. The gut microbiota of a breastfed infant is characterized by a high population level of infant bifidobacteria species (90%) and a low content of *C. difficile* and *E. coli*. The introduction of complementary foods modifies the bacterial diversity in the baby's intestines. It is shown that the composition of the intestinal microbiota of the child is significantly influenced by the place of residence and visits to the children's institution. Thus, the formation of the intestinal microbiome is a long, complex multifactorial process, the violation of which is associated with the development of various pathological conditions in the child's body. Understanding the mechanisms of microbiome development will allow developing effective methods for the prevention and correction of microecological disorders in a child and related diseases in different periods of life.

Key words: *microbiome; fetus; meconium; intestines; breast milk; infant.*

ВВЕДЕНИЕ

Одно из наиболее важных научных открытий первого десятилетия XXI века — обнаружение микробиома человека (микробное сообщество), то есть совокупности микроорганизмов (преимущественно бактерий), населяющих его организм. По этой причине часто используемое словосочетание «микрофлора человека» с учетом текущих знаний не совсем правильное. Доказано, что наш организм — не просто набор микроорганизмов, а настоящий биом — микробиом, который находится в сложном равновесии с макроорганизмом, а их синергетические взаимодействия остаются объектом интенсивных исследований.

В современном мире отношения макроорганизма с кишечными микробами — результат эволюции на протяжении жизни тысячи поколений. В течение миллионов лет эволюция действовала не только на наши 23 000 генов, но и почти на 4 миллиона генов (как человеческих, так и микробных), которые присутствуют в наших телах и на них [1].

Развитие геномных подходов, включая профилирование микробиома на основе филогенетических маркеров и метагеномику дробовика (метод, используемый для секвенирования многих культивируемых микроорганизмов и генома человека, случайным образом разрезает ДНК, упорядочивает множество коротких последовательностей и реконструирует их в согласованную последовательность), позволило описать состав микробиоты в филогенезе и многочисленные ассоциации между ее составом и заболеваниями [2, 3].

Метагеномика дает доступ к характеристике микробиоты на таксономическом уровне и на уровне предполагаемых функций, кодируемых многочисленными микробными генами, но, к сожалению, не предоставляет точной филогенетической информации.

За последнее десятилетие благодаря метагеномному анализу обнаружено и описано около 240 новых видов микроорганизмов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), многие из них еще не культивированы. Именно интеграция с подходами культивирования необходима для дальнейшего понимания функции кишечной экосистемы в отношении здоровья и болезней.

Системная биология позволяет рассматривать функциональный анализ микробного сообщества, то есть проводить количественную оценку метаболической активности, благодаря измерению РНК с помощью метатранскриптомики [4], белков — с помощью метапротеомики [5] и метаболитов — с помощью метаболомики. Использование данных методов необходимо для лучшего понимания молекулярных механизмов, участвующих как в симбиозе, так и в дисбиозе.

ЭВОЛЮЦИОННЫЙ ПУТЬ МИКРОБИОТЫ

Все больше данных свидетельствуют о том, что общая эволюционная история оказывает влияние как на микроорганизм, так и на окружающий и внутренний микромир.

Бактерии появились примерно 3,8 млрд лет назад, а линия эукариот, включающая людей, сформировалась после насыщения земной атмосферы кислородом — 2,2–2,4 млрд лет назад [6, 7]. Длительное время бактерии вместе с археями, протистами (одноклеточные организмы, принадлежащие к эукариотическим клеткам) и грибами оставались свободноживущими одиночными клетками, хотя некоторые стали хост-ассоциированными, то есть приобрели межвидовые формы сосуществования (паразитизм, мутализм, комменсализм, нейтрализм и т.д.).

В процессе естественного отбора микроорганизмы адаптируются к условиям окружающей среды и приобретают повышенную приспособленность — способности к размножению.

Филогенез *homo sapiens* сопровождался неоднократным изменением окружающей среды и харак-

тера питания — основных факторов селективного давления (репродуктивного успеха), приводящих к реформированию его генома. Ярким примером служит воздействие голода. В геноме человека присутствуют адаптивные метки, обеспечивающие выживание при голодании, а вот аккомодации человеческого микробиома, которые предлагают энергосберегающие черты для человека-хозяина, остаются неизвестными [8, 9].

Наряду с микробионтами, у хозяев происходило становление иммунной системы, которая регулировала и предотвращала микробную контаминацию тканей, органов и систем организма. В ходе эволюции иммунная система хозяина параллельно с его микробиомом выработала сложные механизмы для идентификации и уничтожения вторгшихся микробов, будь то микробионты или первичные патогены, проникающие на запрещенные территории [10].

Реорганизация окружающей среды и урбанизация приводят к дезадаптации микробиома и иммунного ответа, оказывая негативное влияние на здоровье и вызывая опасные болезни.

РАЗНООБРАЗИЕ МИКРОБИОМА ЧЕЛОВЕКА

Микробиом в нашем организме распределен неравномерно, по его топографии и видовому составу различают: микробиом кожи, полости рта, дыхательных путей, урогенитального тракта и кишечника — самого крупного микробиома нашего тела. Каждый миллиметр толстой кишки колонизирован примерно 10^{11} микробных клеток по сравнению с 10^{8} клетками в тонкой кишке [11].

В настоящее время охарактеризовано более 1000 видов кишечных бактерий. По оценкам культурально-зависимых и независимых методов, в кишечнике каждого человека обитает от 150 до 400 видов микроорганизмов [12]. Большинство этих видов принадлежит к типам *Bacteroidetes* (роды *Bacteroides* и *Prevotella), Firmicutes* (роды *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Eubacterium* и *Ruminococcus*), *Actinobacteria* (роды *Bifidobacterium* и *Colinsella*) и *Proteobacteria* (*Enterobacter* spp.). Относительные пропорции каждого из этих таксонов резко различаются не только между индивидуумами, но и даже внутри одного индивидуума в течение всей его жизни (рис. 1) [12–16].

Среди основных типов (*Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes* и *Proteobacteria*) кишечный метаболом взрослого человека охватывает представителей менее разнообразных бактериальных типов, включая *Verrucomicrobia, Lentisphaerae, Synergistetes, Planctomycetes, Tenericutes* и *Deinococcus-Thermus*. В дополнение к этим установленным филогенетическим группам могут быть обнаружены последовательности гена *SSU* рРНК еще не культивированных бактерий, которые кластеризуются в пределах типа-кандидата *TM7, Melainabacteria* и *Gemmatimonacetes*.

Несмотря на то что микробиом каждого человека уникален, изучение таксономических единиц и микробиомов в разных странах выявило несколько общих микробных сообществ [2, 13]. При этом состав западных микробиомов по ряду параметров отличался от незападных [17–26]. Прежде всего, у первых определено на 15–30% меньше

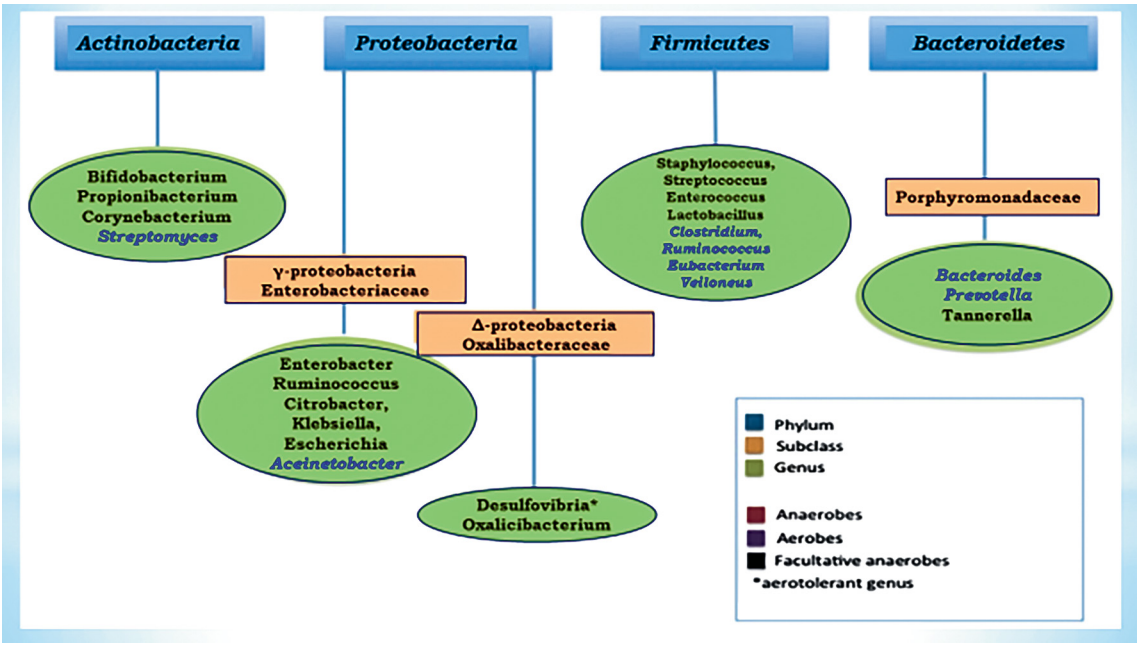


Рис. 1. Крупнейшие таксономические единицы кишечного микробиома человека

видов микроорганизмов, чем у вторых [18, 22, 23]. Во-вторых, в западных микробиомах отсутствуют определенные виды, которые постоянно встречаются в незападных образцах. Например, спиральные бактерии рода *Treponema*, которые появляются в фекалиях многочисленных незападных популяций, использующих сырую и дикую пищу (охота, рыболовство, сбор грибов, ягод и т.д.) [17, 19, 23]. Относительная численность общих типов отличается также между западными и незападными микробиомами. Западные обычно содержат большее количество *Bacteroides*, тогда как незападные — *Firmicutes* и *Proteobacteria* [19, 21], хотя существуют исключения из этой тенденции [17].

Таким образом, исследования указывают на тот факт, что нет единого «микробиома человека», а скорее имеет место широкий спектр конфигураций, которые принимают наши комменсальные микробиомы.

Существование этих различий в популяциях людей объясняются разнообразием культуры, среды обитания, уровня урбанизации, гигиены, медицины, образа жизни и диеты. Отмечено, что сдвиг в питании человека в сторону мясоедения в течение эволюционных временных масштабов сопровождается трансформацией интестинальных микробных сообществ [27, 28]. В то же время увеличение количества клетчатки и снижение содержания сахара, жира и мяса — незападный рацион, способствует обогащению кишечника бактериями [17, 29–31]. Некоторые из одних и тех же генов и сигнальных путей, которые различаются по количеству между травоядными и плотоядными микробиомами, также быстро смещаются в соответствующих направлениях у людей, которые переходят с вегетарианской диеты на всеядную [30].

Одна из гипотез уменьшения видового разнообразия микробиома утверждает, что технологические и культурные перемены, сопровождающие индустриализацию, приводят к «исчезающему микробиому» [32]. Кроме этого, проживание в городской среде, контакт с животными, чрезмерное использование антибиотиков в раннем возрасте [32–34], всевозможное носительство кишечных паразитов в западных популяциях [24, 35, 36], а также физиологические вариации, такие как специфическая для человека потеря N-гликолилнейраминовой кислоты (Neu5Gc), вносят определенный вклад.

В качестве альтернативы части микробиома могут просто расходиться вместе с человеческими популяциями по мере перемещения последних по всему миру. Например, современное распространение штаммов *Helicobacter pylori* совпадает с известными человеческими миграциями [14, 37].

СТАНОВЛЕНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА В ОНТОГЕНЕЗЕ

Результаты метагеномных исследований генетического состава и метаболического профиля кишечной микробиоты свидетельствуют о том, что данный микробиом представляет отдельный экстракорпоральный орган человеческого организма [38]. Как и любая система (орган) организма, микробиом кишечника проходит определенные этапы развития и созревания.

Колонизация кишечника у здоровых детей укладывается в четыре последовательные временны́е фазы:

- первая длится от момента рождения до двух недель;
- вторая начинается через две недели и продолжается до введения в рацион первого продукта прикорма;
- третья — с момента введения первого продукта прикорма и до завершения грудного вскармливания;
- четвертая — после прекращения грудного вскармливания.

С современных позиций все-таки более правильно выделять пять временны́х интервалов, включая антенатальный период, а если рассматривать весь жизненный путь индивида, то и шесть, учитывая пожилой и старческий возраст.

По мнению многих ученых, внутриутробный и неонатальный периоды — критические этапы формирования микробиома ребенка, от которых во многом зависит состояние его здоровья в течение всей жизни [39, 40].

ОТ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ДО РОЖДЕНИЯ

До недавнего времени считали, что плод в утробе матери полностью огражден от контакта с микромиром, то есть его антенатальное развитие протекает в асептической среде, а процесс контаминации устанавливается в родах.

Научный поиск, проведенный с использованием комбинации технологий, а именно метода бактериального секвенирования ДНК, метода флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и бактериального культивирования с целью определить наличие и жизнеспособность микробиома плода, свидетельствует о том, что микробная колонизация начинается задолго до рождения ребенка и напрямую зависит от микроэкологии матери [41]. В плаценте, околоплодных водах, пуповинной крови и меконии присутствуют бактерии родов *Enterococcus, Escherichia, Leuconostoc, Lactococcus* и *Streptococcus* [42–52]. Испанские ученые в образцах первородного стула 20 новорожденных обнаружили ДНК бактерий рода *Lactobacillus* и *Escherichia coli* [43].

В 2014 году исследователи г. Хьюстон (штат Техас) выявили генетические последовательности бактерий из плацент 320 женщин. Биологический материал собирали сразу после родов из зародышевой части плаценты (ворсины хориона), то есть отобранные образцы не соприкасались с микробиотой родовых путей. В исследованных тканях определили широкий спектр микроорганизмов, что свидетельствует о существовании уникального плацентарного микробиома. Это наводит на мысль, что первые столкновения с микробами у младенца происходят пренатально даже в условиях здоровой беременности и играют огромное значение как для развития плода, так и для последующего становления микробной системы ребенка [47].

В одной из работ получены доказательства внутриутробного проникновения бактерий из кишечника матери к плоду [51]. Исследователи допустили, что это происходит посредством кровотока и/или лимфы — механизмом, сходным с «энтеромаммарной осью». Эту гипотезу поддерживают данные другого эксперимента, в котором беременные мыши перорально получали меченых *Enterococcus faecium,* после чего данные бактерии обнаруживали в плаценте и даже в мекониии еще не рожденных мышат [51].

Исследование, выполненное под руководством C. Patrick (2019), включало комплексный отбор клинического (мать–ребенок) и экспериментального (самка-мышь — детеныш) биоматериала, визуализацию эмбриональной микробиоты у мышей, демонстрацию динамических изменений микробиоты во время беременности как в материнских, так и в фетальных (эмбриональных) участках и оценку жизнеспособности культивируемых компонентов. Данные, полученные от мышиной модели, отчетливо показывают, что плод мышей подвергается воздействию жизнеспособных и культивируемых бактерий только в середине беременности, несмотря на положительные результаты секвенирования, которые демонстрируют присутствие микроорганизмов в конце беременности. Авторы предположили, что изменения иммунной регуляции на уровне маточно-фетального барьера могут модулировать способности микроорганизмов проникать и сохранять жизнеспособность в фетальной среде.

Клинические результаты не столь однозначны, поскольку низкая бактериальная биомасса внутриутробной среды (амниотический мешок с плодом и зародышевой частью плаценты) затрудняет процесс выделения «загрязнений» (бактерий), которые могут образовываться при сборе и подготовке проб. Однако в плацентах, извлеченных в ходе операции кесарева сечения, при использовании метода NGS-секвенирования банков суммарной ДНК выявлены бактериальные сигнатуры, которые не могли быть отнесены к лабораторному загрязнению. Эти таксоны включали ДНК *Lactobacillus*. Кроме этого, результаты секвенирования и культивирования определили общие микробные сигнатуры в отдельных диадах мать–ребенок и расхождения между фетальными / внутриматочными образцами и контролем. Отслеживание источника микробной транслокации как в мышиной модели, так и у людей, обнаружило, что плацента представляет матрицу (в значении резервуар) микробиоты [53].

Несмотря на огромное количество экспериментальных исследований, антенатальная колонизация младенца остается областью интенсивного изучения и дебатов [54].

Недавние разработки в большой когорте женщин показали, что основная часть последовательностей бактериальной ДНК, идентифицированных в терминальных ворсинках человеческой плаценты, можно отнести к загрязнению внутренней среды [55].

В работе, опубликованной K.M. Kennedy и соавт. в июне 2021 г., с высокой степенью доказательности установлено, что в образцах мекония плода не обнаруживается «микробный сигнал». На основании полученных данных ученые пришли к заключению, что колонизация кишечника у здоровых доношенных детей не происходит до рождения, а наличие микробных профилей неонатального мекония отражают популяции, приобретенные во время и после рождения [56].

Концепция стерильного развития плода остается актуальной еще и потому, что современный уровень познания о механизмах и функциях трансплацентарного переноса свободных нуклеиновых кислот недостаточен.

Мы хорошо знаем, что во время беременности микробиом кишечника и влагалища меняется, но до сих пор неизвестно, имеют ли эти перемены адаптивное значение для матери и/или ребенка.

Из-за изменения pH влагалища во время беременности бактериальное разнообразие уменьшается, но повышается стабильность состава микробиоты. Как правило, в этот период во влагалищном микробиоме преобладают *Lactobacillus crispatus* и *Lactobacillus iners*. Количественное превосходство этих видов подчеркивает их важность для вынашивания здорового ребенка и поддержания здоровой среды родовых путей. Существует мнение, что измененный микробиом матери позволяет плоду более эффективно получать энергию из ее крови или что бактерии, продуцирующие бутират, могут поддерживать эпителиальные функции кишечника и способствовать иммунной толерантности и вынашиванию будущего ребенка [57–59].

Неблагоприятным вариантом дисбиоза влагалища беременной женщины является снижение содержания *Lactobacillus* spp., повышение

Gardnerella и *Ureaplasma* spp., и, безусловно, колонизация *Candida albicans*. Бактерии *Burkholderia, Streptosporangium* и *Anaeromyxobacter* были обнаружены в плаценте у женщин с преждевременными родами, в то время как при доношенной беременности преобладали *Paenibacillus* [60].

Таким образом, тип и количество бактерий, содержащихся в различных микробиоценозах и амниотической жидкости будущей матери, имеют важное значение для исхода беременности и рождения здорового ребенка.

ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО

Оплодотворение происходит в защищенном иммунитетом органе — матке. В свою очередь, иммунная защита означает отсутствие колонизации, но совсем не бесплодие. Возможно, что некоторые бактериальные клетки с шейки матки [108] во время оплодотворения проникают со сперматозоидами и достигают яйцеклетки, сопровождая процесс имплантации и период раннего эмбрионального развития. Несмотря на это, иммунитет, по-видимому, препятствует установлению микробного сообщества в «защищенных» органах. Матка, плацента, плод, а также кровь кажутся лишенными микробиоты, хотя они могут содержать бактериальную ДНК или даже некоторые изолированные живые бактерии [9].

В настоящее время ведутся дискуссии о том, противоречит ли присутствие бактериальной ДНК понятию стерильности. Показано, что присутствие циркулирующей бактериальной ДНК в крови или плаценте или даже спорадическое нахождение живых бактерий-переселенцев не свидетельствует об инфицировании и не бросает вызов современной парадигме стерильности органов с иммунной защитой [47, 61]. Конечно, может возникнуть транзиторный «мини-сепсис», когда живые микробные клетки попадают в кровь после травмы, микротравмы или «подтекания» слизистых оболочек (разрыв плодных оболочек или образования в них микроскопических трещин) [62]. К тому же возможна преходящая бактериемия из-за чистки зубов у лиц с пародонтозом [63]. У здоровых людей с адекватным иммунным ответом чужеродные элементы быстрее подвергнутся элиминации фагоцитарными клетками, чем будет допущена колонизация и сборка микробных сообществ. В противном случае, если речь идет о будущей матери, возможно осложненное течение беременности.

В работе K. Aagaard и соавт. (2014) при сравнении таксономического профиля микробиома плаценты и различных микробиоценозов (кишечника, ротовой полости, кожи, мочеполового тракта) беременной женщины обнаружено максимальное сходство состава микробиома плаценты и ротовой полости. В плацентарном микробиоме преобладают представители *Proteobacteria* и часто обнаруживаются такие виды, как *Prevotella tannerae* и *Neisseria* [47].

Сходство состава микробиома ротовой полости и плаценты подразумевает, как уже было сказано ранее, транслокацию оральных бактерий в плаценту. Это может объяснить тот факт, что одонтогенные (периодонтит) и тонзилогенные инфекции матери увеличивают риск преждевременных родов, осложнений беременности и родов [64, 65]. Наличие некоторых бактерий в составе оральной микробиоты (например, *Actinomyces naselundii*) ассоциируется с более низкой массой тела ребенка при рождении и преждевременными родами, в то время как присутствие лактобацилл — с более высокой массой тела малыша при рождении и более поздними родами [66].

СПОСОБ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ И КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ НОВОРОЖДЕННОГО МЛАДЕНЦА

Беременность и роды представляют первое серьезное давление сложной микробиоты матери на младенца и обеспечивают передачу микробиома от поколения к поколению. Разрыв хорионамниотической оболочки делает возможным контакт ребенка с вагинальными и промежностными микробами матери. Неслучайно длительные роды представляют риск инфицирования малыша условно-патогенными микробионтами [67].

Доношенные младенцы, рожденные естественным путем (вагинально), в небольших количествах заглатывают представителей вагинальной и кишечной микробиоты матери. В основном это бактерии родов *Prevotella, Sneathia* и *Lactobacillus,* принадлежащих к филу *Firmicutes*, классу *Bacilli* рода *Propionibacterium* (фил *Actinobacteria*, класс *Actinobacteria*) и семейства *Enterobacteriaceae* (фил *Proteobacteria*, класс *Gammaproteobacteria*) [68].

То есть гастроинтестинальный тракт новорожденного ребенка интенсивно заселяется аэробными и факультативными анаэробными бактериями, которые, с одной стороны, снижают концентрацию кислорода в кишечнике и подготавливают условия для колонизации облигатными анаэробами, с другой — проявляют провоспалительный потенциал, что сопровождается развитием слабого воспаления кишечника и наличием слизи в переходном стуле младенца. Обильная контаминация бионишни новорожденного *Lactobacillus* spp. — основных представителей влагалищного микробиома, устанавливает защиту от патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также обеспечивает максимальную совместимость с последующим поступлением лактобацилл из грудного молока.

С конца первой недели жизни ребенка в его кишечном микробиоме происходят преобразова-

ния: уровень строгих анаэробов — *Bifidobacterium* (фил *Actinobacteria*), *Bacteroidia* (фил *Bacteroidetes*) и *Clostridia* (фил *Firmicutes*) начинает доминировать, приводя к супрессии аэробных бактерий и в некоторой степени факультативных анаэробов, например *Propionibacterium* и *Enterobacteriaceae*. С этого времени кишечная микробиота становится очень похожа на таковую у месячного ребенка, если ребенок получает грудное молоко матери [69–71].

Источником *Bifidobacterium* и *Bacteroidia* для ребенка, как правило, считается кишечная микробиота матери. Таким образом, мы наследуем первичную микробиоту от наших матерей, бабушек и далее по материнской линии [72]. Ко второму году жизни ребенка его микробиота напоминает микробиоту взрослого [68].

Накапливается все больше данных о том, что кишечная экосистема человека оказывает решающее значение в становлении и созревании иммунобиологической реактивности [73]. Присутствие эмбриональных микроорганизмов и/или их молекулярных сигнатур стимулирует иммунный ответ слизистой оболочки плода и подготавливает его ткани к колонизации после рождения [74, 75].

Недавнее исследование продемонстрировало наличие тканерезидентных Т-клеток, подобных клеткам памяти, в кишечнике плода человека, которые секретируют провоспалительные цитокины в более высоких концентрациях при стимуляции, чем наивные Т-клетки [76]. Эти результаты позволяют предположить, что кишечник плода подвергается воздействию чужеродных антигенов, но неизвестно, являются ли эти антигены микробными.

Таким образом, структура кишечной колонизации, созданная в течение первой недели жизни, находит отражение в сообществе микроорганизмов кишечного микробиома человека в зрелые годы (будущего) через различные факторы (генетика, диета, окружающая среда, образ жизни и т.д.) [77–80].

ХАРАКТЕР ВСКАРМЛИВАНИЯ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА И ЕГО МИКРОБИОМ

Как было сказано выше, микробиом матери и санитарное состояние окружающей среды определяют характер первичной колонизации ребенка. В последующем состав его кишечной микробиоты во многом зависит от вида вскармливания.

Грудное молоко (ГМ) — первый оптимально сбалансированный продукт со сложным биохимическим составом, который получает малыш практически сразу после рождения и который остается единственным пищевым субстратом на протяжении 4–6 месяцев.

Именно ГМ в первые дни жизни защищает ребенка от инфекционных болезней и способствует снижению смертности от них за счет содержания множества как специфических, так и неспецифических компонентов защиты: Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, иммуноглобулинов (в первую очередь, IgA) и антимикробных ферментов (лизоцима и лактоферрина) [81].

Установлено, что грудное вскармливание в какой-то мере профилактирует развитие таких хронических заболеваний, как сахарный диабет [82], ожирение, гиперхолестеринемия [83] и, несомненно, служит весомым фактором в формировании «здорового» микробиома ребенка, поскольку ГМ — главный источник симбиотических микроорганизмов (бифидобактерий, лактобацилл, энтерококков). Оно также содержит вещества с антимикробным и пребиотическим потенциалом: β-лактоза, α-лактальбумин, лактоферрин, олигосахариды, нуклеотиды, нуклеозиды, sIgA, лейкоциты, лизоцим и др. [84–86].

Низкий уровень фосфора, β-лактоза и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) снижают pH кишечной среды, препятствуя пролиферативному росту условно-патогенных и патогенных бактерий и обеспечивая оптимальный титр резидентной (облигатной) микробиоты ГМ (не менее 10^3 КОЕ/мл живых бактерий и широкий спектр бактериальных ДНК) [87].

Уже ни у кого не вызывает сомнений, что кишечная микробиота ребенка на исключительно грудном вскармливании характеризуется высоким популяционным уровнем бифидобактерий (90%) и низким содержанием *C. difficile* и *E. coli* [79]. Однако следует подчеркнуть, что если в первые три дня жизни малыша в структуре бифидобактерий господствуют взрослые штаммы (*B. longum* и *B. catenulatum),* то ко второй неделе, при благоприятных условиях, они замещаются младенческими (*B. infantis* и *B. breve*) [88]. Исследования, проводимые на генно-молекулярном уровне, установили, что в геноме младенческих видов бифидобактерий присутствуют 5 генов, которые кодируют синтез бактериальных галактозидаз. Например, *B. infantis* продуцирует фермент β-*galactosidases*, а *B. breve* — *endogalactanase*, благодаря которым бифидобактерии осуществляют метаболизм олигосахаридов, содержащихся в грудном молоке (ОГМ) [89–91].

Доминирование именно младенческих штаммов бифидобактерий способствует формированию иммунологической толерантности, снижению активности воспаления, укреплению кишечного защитного барьера. Иллюстрацией к сказанному служит работа Y.M. Sjögren и соавт. (2009), в которой отмечено, что у ребенка к концу периода новорожденности существует прямая корреляционная связь между уровнем sIgA в кишечном секрете и количеством бифидобактерий, и обратная — между

уровнем провоспалительного цитокина IL-6 и *Bacteroides* [92].

В настоящее время из образцов ГМ выделено более 400 различных видов бактерий, включая стафилококки, молочнокислые бактерии и бифидобактерии, хотя культивируемое бактериальное разнообразие, зафиксированное в отдельных пробах, намного ниже (от 2 до 8 различных видов на одну женщину). Схожие виды микроорганизмов опознаны и в фекалиях младенцев, что подтверждает роль ГМ в бактериальной колонизации кишечника [93].

В целом микробиом ГМ довольно сложен. Идентификация видов бактерий с помощью культуральных и молекулярных методов определила в нем кожные и кишечно-ассоциированные микроорганизмы, такие как *Staphylococcus, Streptococcus, Escherichia, Enterococcus, Veillonella, Prevotella, Pseudomonas* и *Clostridia* [94–99]. Кроме этого, установлена его динамичность и переменчивость на протяжении лактации. Так, в молозиве содержится большое разнообразие типичных микроорганизмов кожного и кишечного типа, в то время как в зрелом молоке микробиота менее разнообразна и представлена значительным количеством младенческих оральных бактерий и кожи [100].

Хорошо известно, что состав микробиома ГМ модифицируют материнские факторы: соматическое здоровье матери, способ родоразрешения, стресс, индекс массы тела (ИМТ), использование антибиотиков, диета и место проживания [18, 29].

Исследование, выполненное Leyva L. Lopez и соавт. (2021, 2022), оценило изменчивость микробиоты ГМ в зависимости от возраста матери, ее ИМТ, стадии лактации, субклинического мастита (СКМ) и даже практики грудного вскармливания: исключительно грудное, преимущественно грудное или смешанное. Образцы грудного молока (n=86) изучали методом секвенирования 16S рРНК. По результатам молекулярно-генетического анализа, самый многочисленный род, обитающий в ГМ — *Streptococcus* — 33,8%, почти в 2–3 раза реже выделяли *Pseudomonas* — 18,7% и *Sphingobium* — 10,7%. Относительная численность представленных родов коррелировала с материнскими факторами [101, 102].

Во-первых, *Lactobacillus u Streptococcus* (фил *Firmicutes*) и бактерии фила *Actinobacteria* существенно чаще встречались в начале лактации, тогда как пероральные *Leptotrichia* (фил *Bacteroidetes*) и экологические *Comamonas* (фил *Pseudomonadota*) — при установленной лактации.

Во-вторых, интенсивный пролиферативный рост *Streptococcus, Lactobacillus, Lactococcus, Leuconostoc* и *Micrococcus* отмечался у повторнородящих матерей по сравнению с первородящими.

В-третьих, у матерей с оптимальным ИМТ (19–25), по сравнению с измененным ИМТ, обнаружена разнообразная микробиота, характеризующаяся более высоким содержанием молочнокислых бактерий (*Lactobacillus, Leuconostoc* и *Lactococcus*), *Leucobacter* и *Micrococcus* [101]. Вдобавок, отдельные микробные сообщества отличались по стадиям лактации и способу вскармливания. В пробах ГМ женщин, которые вскармливали своих младенцев исключительно ГМ, как на ранней, так и на поздней стадии лактации фиксировали большее количество дифференцированных видов микроорганизмов, по сравнению с экземплярами ГМ женщин, которые допаивали или докармливали своих детей (11 против 1 и 13 против 2 соответственно). К тому же, у первых по сравнению со вторыми в образцах ГМ в начале и в конце лактации находили значительно чаще комменсальные и молочнокислые бактерии, включая *Lactobacillus gasseri, Granulicatella elegans, Streptococcus mitis* и *Streptococcus parasanguinis*.

Таким образом, добавление в рацион ребенка травяных чаев и/или продукта прикорма приводит к трансформации микробиома ГМ за счет уменьшения количества бактерий, контаминирующих грудное молоко из ротовой полости ребенка, и увеличения «экологически чистых» бактерий, мигрирующих в грудное молоко из кишечника матери [102].

Изучение вариабельности микробиома ГМ в зависимости от продолжительности лактации, возраста, места проживания матери и наличия у нее гестационного синдрома артериальной гипертензии (гестационная АГ) проводилось на разных территориях Китая. Авторы обнаружили самое высокое микробное разнообразие в молозиве, которое постепенно снижается и видоизменяется на протяжении лактации. Так, на уровне фила численность *Proteobacteria* увеличивалась, а *Firmicutes* демонстрировала противоположную тенденцию; на уровне рода *Staphylococcus, Streptococcus, Acinetobacter, Pseudomonas* и *Lactobacillus* преобладали в образцах молозива и выражали определенные вариации в период лактации. Географическое положение матери в значительной степени влияло на формирование микробиоты ГМ и численность преобладающего рода. Кроме того, молоко от матерей с гестационной АГ имело иное и менее разнообразное микробное сообщество на родовом уровне в ранние периоды лактации, чем молоко от здоровых матерей [103].

Учитывая то, что микробиота ГМ участвует в формировании кишечного микробиома младенца посредством первоначальной инокуляции ЖКТ, ей присвоен статус — «прототип пробиотической пищи матери-природы» [154]. Младенцы на исключительно грудном вскармливании в первые 3–4 ме-

сяца жизни, потребляющие около 800 мл ГМ в день, получают из молока ~10^5–10^7 КОЕ бактерий, что, безусловно, определяет основной видовой состав микробиома кишечника.

В эксперименте по перекрестному усыновлению установлено, что кормящая мать, а не биологическая, определяет состав микробиома младенца, который сохраняется после отлучения от груди и на всю жизнь [104]. В рамках проекта «Микробиом человека» T. Ding и P.D. Schloss (2014) еще раз подтвердили, что грудное вскармливание в младенчестве — основная характеристика жизненного цикла, влияющая на бактериальный состав у взрослых [105].

Предложены не исключающие друг друга модели сборки микробиома ГМ (рис. 2).

1. *Перенос микроорганизмов с кожи матери в грудное молоко*. Молекулярные подходы использовались для генетического типирования грамположительных организмов, контаминирующих как кожные покровы матери, так и младенца, а также грудное молоко, чтобы продемонстрировать общность конкретных штаммов в диаде [106, 107]. Во время грудного вскармливания сосок и ареола находятся в ротовой полости младенца, что приводит к попаданию бактерий, ассоциированных с кожей матери, в рот и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) младенца [108].

2. *Ретроградный поток микроорганизмов из полости рта младенца в грудные протоки* [97]. Основываясь на физиологии сосания младенцев, возможен обратный поток грудного молока из ротовой полости малыша через сосок в молочную железу [109, 110]. Этот механизм объясняет присутствие микроорганизмов *Gemella, Veillonella, Staphylococcus* и *Streptococcus* как в ротовой полости новорожденных, так и в грудном молоке [97, 111]. Хотя другие бактерии, обычно заселяющие оральную полость новорожденных, такие как *Actinomyces*, не всегда обнаруживались в ГМ. Кроме того, в первоначальных образцах молозива определялись ДНК-сигнатуры бактерий еще до прикладывания младенца к груди матери [98]. Таким образом, хотя перенос молока из полости рта младенца может объяснить присутствие некоторых микробов, он не способен полностью раскрыть состав микробиоты ГМ.

3. *Альтернативная модель объяснения присутствия типичных кишечных микроорганизмов в ГМ*. Дендритные клетки (ДК) слизистой оболочки кишечника регулярно поглощают кишечные бактерии и переносят их в местные лимфоидные фолликулы, где осуществляется выработка специфического IgA. ДК и секретирующие иммуноглобулин лимфоциты циркулируют в крови, но могут избирательно возвращаться в кишечник за счет взаимодействия с β7-интегринами и выделяемыми эндотелиоцитами молекулами адгезии (адрессинами, MAdCAM-1). Клетки эндотелия молочных желез синтезируют

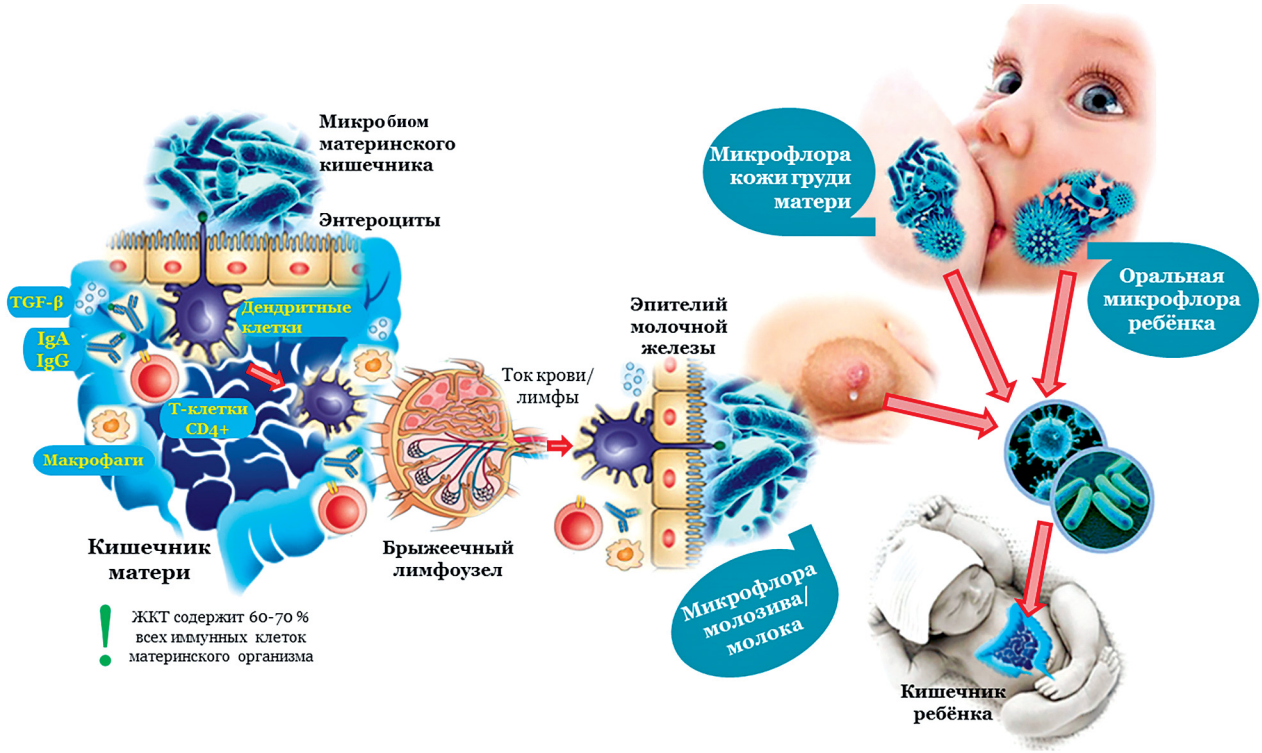


Рис. 2. Модели сборки микробиома грудного молока. Источник: Latuga MS, Stuebe A, Seed PC. A review of the source and function of microbiota in breast milk. Semin Reprod Med. 2014 Jan;32(1):68–73.

молекулы MAdCAM-1 во время беременности, обеспечивая избирательное поступление в железу «запрограммированных» ДК, содержащих кишечные бактерии. Эти микроорганизмы или их ДНК, а также ДНК других микроорганизмов могут непосредственно попадать в ЖКТ младенца и изменять структуру микробных сообществ, обеспечивая основу для модели *энтеромаммарного пути* (ЕМТ).

В поддержку модели ЕМТ свидетельствуют данные трех исследований с участием пары — мать и ее доношенный ребенок. Установлено, что подмножество геномных сигнатур, соответствующих *Bifidobacterium longum, Streptococcus thermophilus* и *Bifidobacterium pseudocatenulatum,* были общими для материнского стула, материнской крови, грудного молока и образцов детского стула [91, 106, 112]. В ряде исследований также подчеркивается, что некоторые бактерии, присутствующие в кишечнике матери, способны достигать ее молочной железы не только в период лактации, но и на поздних сроках беременности посредством механизма, включающего дендритные клетки кишечника и макрофаги [113].

4. *Механизм передачи микробиоты от матерей в грудное молоко путем распространения из молочной железы*. В эксперименте на мышиной модели цитомегаловируса (ЦМВ, CMV) продемонстрировано, что вирусы могут оставаться в молочной железе после первичной инфекции в состоянии покоя [114]. Предполагается, что процесс лактации реактивирует эти вирусы. В соответствии с этой идеей ЦМВ обнаружен в ГМ бессимптомных серопозитивных по ЦМВ женщин. Виролактия — наличие живого вируса в ГМ, коррелирует с продолжительностью лактации и достигает максимума на 3–4-й неделе лактации. Отмечено, что выделение ЦМВ, по-видимому, ограничивается только грудным молоком [115]. Недоношенные дети могут подвергаться риску постнатального заражения ЦМВ через грудное молоко из-за сниженной трансплацентарной передачи антител против данного вируса [116]. Клинические данные подтверждают тот факт, что выделение ЦМВ у матерей недоношенных детей может зависеть от местных иммунных факторов в молочной железе [117].

ВВЕДЕНИЕ ПРОДУКТОВ ПРИКОРМА И КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ МАЛЫША

Постепенное введение продуктов прикорма (ПП) модифицирует бактериальное разнообразие в кишечнике малыша. Отмечено, что характер кишечной микробиоты усложняется за счет индуцирования пролиферативного роста бактероидов и других представителей анаэробной микробиоты и подавления общего количества бифидобактерий с трансформацией их видовой принадлежности: младенческие виды начинают вытесняться взрослыми — *B. longum, B. adolescentis, B. catenulatum* [118–122].

Вместе с генетически закодированными факторами питания эти изменения микробиоты кишечника определяют онтогенез кишечника в начале приема твердой пищи [123]. Например, эксперименты на стерильных мышах показали, что бактериальная колонизация кишечника необходима для регуляции экспрессии антимикробных пептидов, вызванной отлучением от груди [124]. Вместе с тем переход от кормления грудью к ПП способствует формированию кишечного барьера и вызывает глубокое ремоделирование кишечника [125–129].

С ПП в организм ребенка поступают новые субстраты, для усвоения которых необходимы бактериальные популяции с соответствующей метаболической активностью, которая начинает перестраиваться при введении твердой пищи и продолжается, по крайней мере, до 3-летнего возраста с параллельным нарастанием микробного разнообразия [130].

Расширение пищевого рациона сопровождается также и перестройкой иммунного статуса. В экспериментальной работе, проведенной на крысах, выявлено, что при отлучении сосунков от груди в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, происходит индуцирование αβ-TCR(+) Т-клеток и увеличение рецепторов к IL-2, что может способствовать развитию аллергического воспаления [131].

Известно, что продукты бактериального гидролиза, прежде всего короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), играют модулирующую роль в обмене веществ и иммунитете ребенка. Бутират, являясь источником энергии для колоноцитов, поддерживает целостность эпителия в кишечнике [132]. Кроме этого, содействует дифференцировке Treg-клеток и подавляет воспалительные реакции, как показано на примере бактериальных продуцентов бутирата, таких как *Faecalibacterium prausnitzii* [130, 133, 134]. Пропионат также потенцирует образование *de novo* Treg-клеток на периферии [133].

В эксперименте на кроликах-сосунках с идентификацией 29 метаболитов выявили сильную модификацию метаболома слепой кишки после начала приема твердой пищи. Так, концентрация КЦЖК — основных бактериальных метаболитов, увеличивалась: для бутирата в 10 раз, для ацетата в 5 раз и для пропионата в 2 раза. Кроме этого, выявили высокую концентрацию в слепой кишке: метанола и двух сахаров (глюкоза и рибоза). Прогнозируемое относительное количество микробных путей, участвующих в производстве пропионата, ацетата и бутирата, увеличилось.

На основании полученных данных ученые предположили, что изменение метаболома слепой кишки может представлять собой сигнал, запускающий созревание эпителиального кишечного барьера. Для подтверждения представленной гипотезы проводилась оценка регуляторной функции транскриптома слизистой оболочки слепой кишки.

На основании метаболомного и транскриптомного анализов *in vitro* было сделано заключение, что изменение состава микробиоты в начале приема твердой пищи связано с серьезным сдвигом в производстве бактериальных метаболитов, который совпадает с транскриптомной регуляцией ключевых компонентов как иммунного, так и физического кишечного барьера. Созревание кишечного барьера при отлучении от груди матери частично индуцируется метаболитами кишечной микробиоты, особенно бутиратом [135].

Окончание грудного вскармливания, когда объем ГМ существенно меньше твердой пищи, сопровождается относительной стабильностью микробного состава [136]. В этот период в микробиоме детского кишечника появляются характерные для взрослого бактерии — представители типов *Bacteroidetes, Firmicutes* и класса *Clostridia: Clostridium, Ruminococcus, Faecalibacterium, Roseburia* и *Anaerostipes* [118, 137].

Таким образом, микробный состав в течение первого года жизни обычно представлен низким видовым разнообразием и высокой нестабильностью [138–140]. Тем не менее ряд исследований показывают, что некоторые из бактерий, которые становятся частью взрослой микробиоты, колонизируют кишечник уже в первые месяцы жизни [106, 141].

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ РЕБЕНКА

В последнее десятилетие доказано, что на состав кишечной микробиоты значительное влияние оказывает место проживания малыша. Это объясняют различиями в экологической ситуации, питании, образе жизни и традициях, существующих на определенной территории.

M. Fallani и соавт. (2010) проводили многоцентровые исследования кишечного микробиома у грудных детей из пяти европейских стран: Швеции, Шотландии, Германии, Италии и Испании. Изучалось влияние места жительства, способа родов, характера питания и использования антибиотиков на состав фекальной микробиоты детей в возрасте 6 нед (n=606). Установлено, что воздействие территории проживания на структуру кишечной микробиоты детей играет не менее важное значение, чем способ родоразрешения или вскармливания [142].

Авторы отметили, что дети, проживающие на севере Европы, имели более высокие значения уровня *Bifidobacteria*, *Atopobium*, *C. perfringens*, *C. difficile*, в то время как южные младенцы — *Bacteroides*, *Eubacteria* и *Lactobacillus*. Ученые сделали вывод, что различия в питании и образе жизни в разных странах Европы могут повлиять на формирование кишечного микробиома ребенка [142].

Дети, рожденные в бедных областях развивающихся стран, раньше подвергаются микробной колонизации, чем младенцы в богатом и высоко развитом обществе. Так, при отсутствии конкуренции среди бактерий рода *Enterobacter* для новорожденных, живущих в странах с высоким экономическим статусом, стала более характерной колонизация кишечника «бактериями кожи» — *Staphylococcus epidermidis* [143]. Такое реформирование процесса колонизации, связанное с усилением гигиенических мер, может оказать непоправимое воздействие на развитие как общего микробиома, так и иммунной системы грудных детей.

Установлено, что вероятность обмена бактериями через предметы быта и воздух в помещении увеличивается соразмерно количеству людей, проживающих в доме. S.J. Song и соавт. (2013) выявили, что члены одной семьи, живущие вместе на ограниченной площади, имеют более схожие микробиомы, чем родственники, но квартирующие отдельно [144]. Особенно показательно максимальное родство микробиома кожи у супругов, а также обмен поверхностными бактериальными сообществами между хозяевами и их собаками [92].

Длительное проживание будущей матери в сельской местности, частый контакт младенца на первом году жизни с домашними животными, а, соответственно, и с их микробиотой, оказывают протективное действие, повышая иммуннологическую толерантность [145, 146]. Таким образом, взросление ребенка в более разнообразной микробной экосистеме помогает научить его иммунную систему не слишком остро реагировать на триггеры, а также снижает вероятность возникновения астмы, аллергии и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [147–149].

Посещение детского сада — еще один внешний фактор, который способствует созреванию и формированию кишечного микробиома в раннем возрасте.

В трех опубликованных исследованиях изучалась взаимосвязь между визитами ребенка в детский сад и структурой его кишечной микробиоты [150–152]. Первое исследование (Thompson A.L., 2015) указало на увеличение α-разнообразия у организованных детей. Второе (Hermes G.D.A., 2020) — не смогло продемонстрировать значительного вклада посещения детского учреждения в формирование микробиома. Третье (Mortensen M.S., 2018) — изучало межиндивидуальную (β-разнообразие) и

внутрииндивидуальную (α-разнообразие) изменчивость микробиоты, устойчивость к антибиотикам и болезням детей в возрасте 1–6 лет.

Проведенные исследования имели совершенно разный дизайн, в них отсутствовали: группа сравнения (участники соответствующего возраста, не посещающие детский сад) и учет дополнительных факторов, которые существенно корректируют структуру микробиома. В результате получены совершенно разные данные, которые не позволили сделать заключение: оказывает ли длительное присутствие ребенка в детском саду воздействие на характер кишечной микробиоты и каково значение этого воздействия для организма.

Огромная работа, проделанная под руководством A. Amir (2022), внесла значительный вклад в выявление отличий в составе микробной экосистемы кишечника у организованных и не организованных детей. Исследователи учли все недостатки предыдущих экспериментов и расширили перечень дополнительных факторов. В исследование были включены детей разного возраста из четырех детских садов, и группу сравнения — дети такого же возраста, но воспитывающиеся дома. Забор материала на анализ охватывал четыре временных промежутка и учитывал возраст ребенка на момент поступления в детский сад и длительность нахождения в организованном коллективе. В целом группы существенно не различались по демографическим и проверяемым характеристикам.

Продольный характер когорты детей позволил охарактеризовать динамику микробного состава кишечника у организованных детей раннего возраста как малой экосистемы. Подчеркнуто, что в этот возрастной период на процесс становления микробиома гораздо больший вклад вносит нахождение ребенка в конкретном детском коллективе, чем способ родоразрешения и характер вскармливания, которые являются ведущими на первом году жизни. Отмечено, что возраст является доминирующим искажающим фактором микробного состава не только на первом, но и на втором, и на третьем годах жизни. Другими факторами, показывающими скромный, но значимый вклад, были пол ребенка, время поступления в детский сад и длительность его посещения, а также получение матерью или ребенком антибиотиков (как во время, так и в течение 3 дней после родов), характер вскармливания и возраст введения твердой пищи (первого продукта прикорма).

Показано, что микробный состав детей, посещающих детский сад и не организованных (домашних), различаются. При этом обогащение таксонов чаще наблюдается у детей, которые длительный период времени ходят в один и тот же детский сад, не меняя коллектив общения, по сравнению с детьми того же возраста, которые еще не начали посещать детское учреждение. У домашних детей значительно чаще выявлялись таксоны из семейств *Bifidobacteriaceae* (q=0,04) типа *Actinobacteria*, *Lactobacillaceae* (q=0,05) и *Staphylococcaceae* (q=0,05) типа *Firmicutes* и *Pasteurellaceae* (q=0,04) типа семейства протеобактерий, в то время как у детей из детских дошкольных учреждений повышенное обилие отмечено для семейства *Prevotellaceae* и рода *Prevotella* из типа *Bacteroidetes* (q=0,04), а также *Lachnospiraceae* (q=0,05) и *Ruminococcaceae* (q=0,04) из типа *Firmicutes*.

Кроме того, исследователи еще раз подтвердили, что дети одного возраста из одного и того же детского сада значительно более похожи по микробному пейзажу, чем дети того же возраста, но из двух разных детских садов. Причем, начиная со второго месяца посещения, дети из одного и того же детского сада становятся более похожими по своему микробному составу. Это означает, что конкретный детский сад, в котором пребывает ребенок, способствует формированию общего микробного паттерна у детей данного коллектива.

Интересным оказался тот факт, что частота посещения детских садов в раннем возрасте и смешение детей в популяции имели обратную зависимость с детским диабетом. В свою очередь, увеличение числа детей в группе положительно влияло на усиление защиты от диабета. Эти данные свидетельствуют о том, что раннее воздействие может играть роль в развитии иммунорегуляторных механизмов, защищающих от диабета. Однако последующие лонгитудинальные исследования необходимы для изучения того, связаны ли и каким образом специфические модели микробного созревания кишечника и посещения детских садов здоровыми детьми с будущим состоянием здоровья и болезнями, а также с иммунологическими и аллергическими исходами [153].

Таким образом, кишечный микробиом формируется преимущественно факторами окружающей среды, в то время как генетика объясняет менее 10% вариаций. Первые 3 года жизни (раннее детство) демонстрируют самую высокую внутри- и межиндивидуальную изменчивость микробиома кишечника. Неслучайно это время считается «критическим периодом» для созревания кишечного микробиома.

Посещение организованных коллективов имеет важное значение для формирования микробного состава в раннем детстве. Конкретное детское учреждение влияет на микробиом кишечника, и микромир каждого ребенка, при регулярном посещении ДДУ, приобретает схожие характеристики. Кроме того, у организованных детей микробный состав кишечника отличается от состава детей,

находящихся на домашнем воспитании. При этом обогащение таксонов чаще наблюдается у детей, длительно пребывающих в одном и том же детском учреждении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что формирование кишечной микрофлоры ребенка начинается с внутриутробного этапа и является длительным, сложным мультифакторным процессом, нарушение которого ассоциируется с развитием различных патологических состояний в детском организме. Более глубокое понимание механизма формирования кишечной микробиоты у детей позволит разработать эффективные методы профилактики и коррекции микроэкологических нарушений у ребенка и связанных с ними заболеваний в разные периоды жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Автор получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zilber-Rosenberg I., Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution FEMS Microbiol Rev. 2008; 32(5): 723–35.
2. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010; 464: 59–65.
3. Huttenhower C., Gevers D., Knight R. et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012; 486: 207–14.
4. Shi Y., Tyson G.W., Delong E.F. Metatranscriptomics reveals unique microbial small RNAs in the oceans water column. Nature. 2009; 459: 266–9.
5. Maron P.A., Ranjard L., Mougel C., Lemanceau P. Metaproteomics: A new approach for studying functional microbial ecology. Microb. Ecol. 2007; 53: 486–93.
6. Mojzsis S.J., Arrhenius G., McKeegan K.D. et al. Evidence for life on Earth before 3,800 million years ago. Nature 1996; 384: 55–9.
7. Kappler A., Pasquero C., Konhauser K.O. et al. Deposition of banded iron formations by anoxygenic phototrophic Fe(II)-oxidizing bacteria. Geology. 2005; 33: 865–8.
8. Hancock A.M., Witonsky D.B., Ehler E. et al. Colloquium paper: human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107 (Supplement 2): 8924–30.
9. Dominguez-Bello M.G., Godoy-Vitorino F., Knight R., Blaser M.J. Role of the microbiome in human development. Gut. 2019; 68(6): 1108–14.
10. Bosch T.C. Rethinking the role of immunity: lessons from Hydra. Trends Immunol. 2014; 35: 495–502.
11. Walter J., Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. Annu Rev Microbiol. 2011; 65: 411–29.
12. Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C. The healthy human microbiome. Genome Med. 2016; 8: 51.
13. Human Microbiome Project Consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012; 486: 207–14.
14. Moodley Y., Linz B., Yamaoka Y. et al. The peopling of the Pacific from a bacterial perspective. Science. 2009; 323: 527–30.
15. Odamaki T., Kato K., Sugahara H. et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. BMC Microbiol. 2016; 16: 90.
16. Flores G.E., Caporaso J.G., Henley J.B. et al. Temporal variability is a personalized feature of the human microbiome. Genome Biol. 2014; 15: 531.
17. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107: 14691–6.
18. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature. 2012; 486: 222–7.
19. Schnorr S.L., Candela M., Rampelli S. et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. Nat Commun. 2014; 5: 3654.
20. Rampelli S., Schnorr S.L., Consolandi C. et al. Metagenome sequencing of the Hadza hunter-gatherer gut microbiota. Curr Biol. 2015; 25: 1682–93.
21. Clemente J.C., Pehrsson E.C., Blaser M.J. et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. Sci Adv. 2015; 1. http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.1500183.
22. Martínez I., Stegen J.C., Maldonado-Gómez M.X. et al. The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. Cell Rep. 2015; 11: 527–38.

23. Obregon-Tito A.J., Tito R.Y., Metcalf J. et al. Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. Nat Commun. 2015; 6: 6505.
24. Morton E.R., Lynch J., Froment A. et al. Variation in rural African gut microbiota is strongly correlated with colonization by Entamoeba and subsistence. PLoS Genet. 2015; 11: e1005658.
25. Gomez A., Petrzelkova K.J., Burns M.B. et al. Gut microbiome of coexisting BaAka Pygmies and Bantu reflects gradients of traditional subsistence patterns. Cell Rep. 2016; 14: 2142–53.
26. Brito I.L., Yilmaz S., Huang K. et al. Mobile genes in the human microbiome are structured from global to individual scales. Nature. 2016; 535: 435–9.
27. Muegge B.D., Kuczynski J., Knights D. et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. Science. 2011; 332: 970–4.
28. Ley R.E., Hamady M., Lozupone C. et al. Evolution of mammals and their gut microbes. Science. 2008; 320: 1647–51.
29. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science. 2011; 334: 105–8.
30. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014; 505: 559–63.
31. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M. et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. Nature. 2016; 529: 212–5.
32. Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? Nat Rev Microbiol. 2009; 7: 887–94.
33. Korpela K., Salonen A., Virta L.J. et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. Nat Commun. 2016; 7: 10410.
34. Blaser M.J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. Science. 2016; 352: 544–5.
35. Zaiss M.M., Harris N.L. Interactions between the intestinal microbiome and helminth parasites. Parasite Immunol. 2016; 38: 5–11.
36. Lopes M.E.M., Carneiro M.B.H., Dos Santos L.M., Vieira L.Q. Indigenous microbiota and Leishmaniasis. Parasite Immunol. 2016; 38: 37–44.
37. Falush D., Wirth T., Linz B. et al. Traces of human migrations in Helicobacter pylori populations. Science. 2003; 299: 1582–5.
38. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier Gut. 2016; 65: 330–9.
39. Miller W.B. The Eukaryotic Microbiome: Origins and Implications for Fetal and Neonatal Life. Front Pediatr. 2016; 4: 96.
40. Fox C., Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. Fertil Steril 2015; 104 (6): 1358–63.
41. Younge N., McCann J.R., Ballard J. et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. JCI Insight. 2019; 4(19): e127806.
42. Ardissone 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; 9: e90784.
43. Moles L., Gomez 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: e66986.
44. Rautava S., Kainonen E., Salminen S., Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130, 1355–60.
45. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107, 11971–5.
46. Satokari R., Grönroos T., Laitinen K. et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. Lett. Appl. Microbiol. 2009; 48: 8–12.
47. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome. Sci. Transl. Med. 2014; 6, 237–65.
48. 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; 38: 261–8.
49. 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; 3: e3056.
50. 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; 51: 270–4.
51. Jimenez E., Marin M.L., Martin R. et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? Res. Microbiol. 2008; 159: 187–93.
52. Hu J., Nomura Y., Bashir A. et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. PLoS One. 2013; 8: e78257.
53. Seed P.C., et. al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice**.** JCI Insight. 2019; 4 (19).
54. Perez-Munoz M.E., Arrieta M.C., Ramer-Tait A.E., Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. Microbiome. 2017; 5(1): 48.
55. de Goffau M.C. et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. Nature. 2019; 572(7769): 329–34.
56. Kennedy K.M., Gerlach M.J., Adam T. et al. Fetal meconium does not have a detectable microbiota before birth. Nature Microbiology. 2021; 6(7): 865–73.

57. Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. Cell. 2012; 150: 470–80.
58. Aagaard K., Riehle K., Ma J. et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. PLoS One. 2012; 7: e36466.
59. Blaser M.J., Dominguez-Bello M.G. The Human Microbiome before Birth. Cell Host Microbe. 2016; 20: 558–60.
60. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. Microbiome. 2014; 2 (1): 4.
61. Damgaard C., Magnussen K., Enevold C. et al. Viable bacteria associated with red blood cells and plasma in freshly drawn blood donations. PLoS One. 2015; 10: e0120826.
62. Lopetuso L.R., Scaldaferri F., Bruno G. et al. The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19: 1068–76.
63. Tomás I., Diz P., Tobías A. et al. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. J Clin Periodontol. 2012; 39: 213–28.
64. Mysorekar I.U., Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth. Semin Reprod Med. 2014; 32 (1): 50–5.
65. Prince A.L., Antony K.M., Ma J., Aagaard K.M. The microbiome and development: a mother's perspective. Semin Reprod Medm. 2014; 32: 14–22.
66. Dasanayake A.P., Li Y., Wiener H. et al. Salivary Actinomyces naeslundii genospecies 2 and Lactobacillus casei levels predict pregnancy outcomes. J Periodontol. 2005; 76 (2): 171–8.
67. Bahn S.A., Jacobson J., Petersen F. Maternal and neonatal outcome following prolonged labor induction. Obstet Gynecol. 1998; 92: 403–7.
68. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. Am. J. Clin. Nutr. 1999; 69, 1035S-45.
69. Hill C.J., Lynch D.B., Murphy K. et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. Microbiome. 2017; 5: 4.
70. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Шкопоров А.Н. и др. Пробиотики в педиатрической практике. Эффективная фармакотерапия. 2011; 5: 44–8.
71. Vaishampayan P.A., Kuehl J.V., Froula J.L. et al. Comparative Metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. Genome Biol Evol. 2010; 2: 53–66.
72. Moeller A.H., Li Y., Mpoudi Ngole E. et al. Rapid changes in the gut microbiome during human evolution. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111: 16431–5.
73. Pickard J.M., Zeng M.Y., Caruso R., Núñez G. Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. Immunol. Rev. 2017; 279, 70–89.
74. 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; 167(6): 1469–80.
75. Mysorekar I.U., Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth. Semin Reprod Med. 2014; 32 (1): 50–5.
76. Li N. et al. Memory CD4+ T cells are generated in the human fetal intestine. Nat Immunol. 2019; 20(3): 301–12.
77. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. Gut. 2014; 63, 559–66.
78. Scholtens P.A., Oozeer R., Martin R. et al. The early settlers: intestinal microbiology in early life. Annu Rev Food Sci Technol. 2012; 3: 425–47.
79. Penders J., Thijs C., Vink C. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006; 118: 511–21.
80. Eggesbo M., Moen B., Peddada S. et al. Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions. APMIS. 2011; 119: 17–35.
81. WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. Lancet. 2000; 355, 451–5.
82. Horta B.L., Victora C.G. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Geneva: World Health Organization. 2013.
83. Horta B.L., de Mola C.L., Victora C.G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure, and type-2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015; 104: 30–7.
84. Garrido D., Ruiz-Moyano S., Mills D.A. Release and utilization of N-acetyl-D-glucosamine from human milk oligosaccharides by Bifidobacterium longum subsp. Infantis Anaerobe 2012; 18 (4): 430–5.
85. Zivkovic A.M., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108 (1): 4653–61.
86. Урсова Н.И. Значение грудного вскармливания для роста и развития младенца. Альманах клинической медицины 2015; 42: 23–37.
87. Нетребенко О.К. Питание грудного ребенка и кишечная микрофлора. Педиатрия. 2005; 3: 57–61.
88. Turroni F., Peano C., Pass D.A., Foroni E. et al Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. PLoS One. 2012; 7(5): e36957
89. O'Connell Motherway M., Kinsella M. Transcriptional and functional characterization of genetic elements

involved in galactooligosaccharide utilization by Bifidobacterium breve UCC2003. Microb. Biotechnol. 2013; 6 (1): 67–79.
90. Garrido D., Ruiz-Moyano S. Utilization of galactooligosaccharides by Bifidobacterium longum subsp. infantis isolates. Food Microbiol. 2013; 33 (2): 262–70.
91. Satoh T., Odamaki T. In vitro comparative evaluation of the impact of lacto-N-biose I, a major building block of human milk oligosaccharides, on the fecal microbiota of infants. Anaerobe. 2013; 19: 50–7.
92. Sjögren Y.M., Tomicic S., Lundberg A. et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. Clin Exp Allergy. 2009; 39(12): 1842–51.
93. Fernández L., Langa S., Martín V. et al. The microbiota of human milk in healthy women. JM. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2013; 59(1): 31–42.
94. Gueimonde M., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? Neonatology. 2007; 92(1): 64–6.
95. Heikkilä M.P., Saris P.E. Inhibition of Staphylococc us aureus by the commensal bacteria of human milk. J Appl Microbiol. 2003; 95(3): 471–8.
96. Tyson J.E., Edwards W.H., Rosenfeld A.M., Beer A.E. Collect ion methods and contamination of bank milk. Arch Dis Child. 1982; 57(5): 396–8.
97. 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; 6(6): e21313.
98. 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. Am J Clin Nutr. 2012; 96(3): 544–51.
99. Thompson N., Pickler R.H., Munro C., Shotwell J. Contamination in expressed breast milk following breast cleansing. J Hum Lact. 1997; 13(2): 127–13.
100. Latuga M.S., Stuebe A., Seed P.C.A review of the source and function of microbiota in breast milk Semin Reprod Med. 2014; 32(1): 68–73.
101. Lopez Leyva L., Gonzalez E., Li C. et al. Human Milk Microbiota in an Indigenous Population Is Associated with Maternal Factors, Stage of Lactation, and Breastfeeding Practices. Curr Dev Nutr. 2021; 5(4): doi: 10.1093/cdn/nzab013.
102. Lopez Leyva L., Gonzalez E., Solomons N.W., Koski K.G. Human milk microbiome is shaped by breastfeeding practices. Front Microbiol. 2022; 13: 885588.
103. Wan Y., Jiang J., Lu M. et al. Human milk microbiota development during lactation and its relation to maternal geographic location and gestational hypertensive status. Gut Microbes. 2020; 11(5): 1438–49.
104. Pannaraj P.S., Li F., Cerini C. et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. JAMA Pediatr. 2017; 171: 647–54.
105. Ding T., Schloss P.D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. Nature. 2014; 509(7500): 357–60.
106. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B. et al. Development of the human infant intestinal microbiota. PLoS Biol. 2007; 5(7): e177.
107. Perez P.F., Doré J., Leclerc M. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? Pediatrics. 2007; 119(3): e724–32.
108. Holmes A.V. Establishing successful breastfeeding in the newborn period. Pediatr Clin North Am. 2013; 60(1): 147–68.
109. Ramsay D.T., Kent J.C., Owens R.A., Hartmann P.E. Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women. Pediatrics. 2004; 113(2): 361–7.
110. Ramsay D.T., Mitoulas L.R., Kent J.C. The use of ultrasound to characterize milk ejection in women using an electric breast pump. J Hum Lact. 2005; 21(4): 421–8.
111. Lif Holgerson P., Harnevik L., Hernell O. et al. Mode of birth delivery affects or al microbiota in infants. J D ent Res. 2011; 90(10): 1183–8.
112. Heath L., Conway S., Jones L. et al. Restriction of HIV-1 genotypes in breast milk does not account for the population transmission genetic bottleneck that occurs following transmission. PLoS ONE. 2010; 5(4): e10213.
113. Fernández L., Langa S., Martín V. et al. The microbiota of human milk in healthy women. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2013; 59(1): 31–42.
114. Wu C.A., Paveglio S.A., Lingenheld E.G. et al. Transmission of murine cy tomegalovirus in breast milk: a model of natural infection in neonates. J Virol. 2011; 85(10): 5115–24.
115. Vochem M., Hamprecht K., Jahn G., Speer C.P. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17(1): 53–8.
116. Stagno S., Reynolds D.W., Pass R.F., Alford C.A. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. N Engl J Med. 1980; 302(19): 1073–6.
117. Ehlinger E.P., Webster E.M., Kang H.H. et al. Maternal cytomegalovirus-specific immune responses and symptomatic postnatal cytomegalovirus transmission in very low-birth-weight preterm infants. J Infect Dis. 2011; 204(11): 1672–82.
118. Backhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. Cell Host Microbe. 2015; 17: 690–703.
119. Jain N., Walker W.A. Diet and host-microbial crosstalk in postnatal intestinal immune homeostasis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015; 12: 14–25.
120. Koenig J.E., Spor A., Scalfone N. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. PNAS. 2011; 108: 4578–85.
121. Muinck E.J., de Trosvik P. Individuality and convergence of the infant gut microbiota during the first year of life. Nat Commun. 2018; 9: 2233.

122. Voreades N., Kozil A., Weir T.L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. Front Microbiol. 2014; 5: 494.
123. Torow N., Hornef M.W. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. J Immunol. 2017; 198: 557–63.
124. Hooper L.V. Bacterial contributions to mammalian gut development. Trends Microbiol. 2004; 12: 129–34.
125. Rakoff-Nahoum S., Kong Y., Kleinstein Sh. et al. Analysis of gene–environment interactions in postnatal development of the mammalian intestine. PNAS. 2015; 112: 1929–36.
126. Fulde M., Sommer F., Chassaing B. et al. Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition. Nature. 2018; 560: 489–93.
127. Pan W-H., Sommer F., Falk-Paulsen M. et al. Exposure to the gut microbiota drives distinct methylome and transcriptome changes in intestinal epithelial cells during postnatal development. Genome Med. 2018; 10: 27.
128. Pácha J. Development of intestinal transport function in mammals. Physiol Rev. 2000; 80: 1633–67.
129. Al Nabhani Z., Dulauroy S., Marques R. et al. A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. Immunity. 2019; 50: 1276–88.
130. Jiminez J.A., Uwiera T.C., Abbott D.W. et al. Butyrate Supplementation at High Concentrations Alters Enteric Bacterial Communities and Reduces Intestinal Inflammation in Mice Infected with Citrobacter rodentium. mSphere. 2017; 2.
131. Scott K.P., Gratz S.W., Sheridan P.O. et al. The influence of diet on the gut microbiota. Pharmacol Res. 2013; 69: 52–60.
132. Arpaia N., Campbell C., Fan X. et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. Nature. 2013; 504: 451–5.
133. Zhang M., Zhou Q., Dorfman R.G. et al. Butyrate inhibits interleukin-17 and generates Tregs to ameliorate colorectal colitis in rats. BMC Gastroenterol. 2016; 16: 84.
134. Masjedi M., Tivey D.R., Thompson F.M., Cummins A.G. Activa tion of the gut-associated lymphoid tissue with expression of interleukin-2 receptors that peaks during weaning in the rat. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1999; 29 (5): 556–62.
135. Beaumont M., Paës C., Mussard E. et al. Gut microbiota derived metabolites contribute to intestinal barrier maturation at the suckling-to-weaning transition. Gut Microbes. 2020; 11(5): 1268–86.
136. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. Am. J. Clin. Nutr.1999; 69: 1035S-45.
137. Valles Y., Artacho A., Pascual-Garcia A. et al. Microbial succession in the gut: directional trends of taxonomic and functional change in a birth cohort of Spanish infants. PLoS Genet. 2014; 10: e1004406.
138. Siega-Riz A.M., Deming D.M., Reidy K.C. et al. Food consumption patterns of infants and toddlers: where are we now? J Am Diet Assoc. 2010; 110: S38–51.
139. Dee D.L., Sharma A.J., Cogswell M.E. et al. Sources of supplemental iron among breastfed infants during the first year of life. Pediatrics. 2008; 122(Suppl 2): S98–104.
140. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
141. Zimmermann M.B., Chassard C., Rohner F. et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire. Am J Clin Nutr. 2010; 92: 1406–15.
142. Fallani M., Young D., Scott J. et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51 (1): 77–84.
143. Adlerberth I., Lindberg E., Aberg N. et al. Reduced Enterobacterial and Increased Staphylococcal Colonization of the Infantile Bowel: An Effect of Hygienic Lifestyle? Pediatric Res. 2006; 59 (1): 96–101.
144. Song S.J., Lauber C., Costello E.K. et al. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. Elife. 2013; 2: e00458.
145. Ownby D.R., Johnson C.C. Peterson EL Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. J. Am. Med. Assoc. 2002; 288: 963–72.
146. Normand A.C., Sudre B., Vacheyrou M. et al. Airborne cultivable microflora and microbial transfer in farm buildings and rural dwellings. Occup. Environ. Med. 2011; 68, 849–55.
147. Stein M.M. et al. Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children. New Engl. J. Med. 2016; 375: 411–21.
148. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 12: 205–17.
149. Piovani D. et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. Gastroenterology. 2019; 157: 647.
150. Thompson A. L., Monteagudo-Mere A., Cadenae M.B. et al. Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2015; 5: 3.

151. Hermes G.D.A., Eckermann H.A., de Vos W.M., de Weerth C. Does entry to center-based childcare affect gut microbial colonization in young infants? Sci. Rep. 2020. 10.1038/s41598–020–66404-z.
152. Mortensen M.S. et al. Stability and resilience of the intestinal microbiota in children in daycare — a 12 month cohort study. BMC Microbiol. 2018; 18: 223. DOI: 10.1186/s12866-018-1367-5.
153. Amir A., Erez-Granat O., Braun T. et al. Gut microbiome development in early childhood is affected by day care attendance. NPJ Biofilms Microbiomes. 2022; 8: 2.
154. McGuire M.K., McGuire M.A. Human Milk: Mother Nature's Prototypical Probiotic Food? Adv Nutr. 2015; 15;6(1):112–23. DOI: 10.3945/an.114.007435.

REFERENCES

1. Zilber-Rosenberg I., Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution FEMS Microbiol Rev. 2008; 32(5): 723–35.
2. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010; 464: 59–65.
3. Huttenhower C., Gevers D., Knight R. et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012; 486: 207–14.
4. Shi Y., Tyson G.W., Delong E.F. Metatranscriptomics reveals unique microbial small RNAs in the oceans water column. Nature. 2009; 459: 266–9.
5. Maron P.A., Ranjard L., Mougel C., Lemanceau P. Metaproteomics: A new approach for studying functional microbial ecology. Microb. Ecol. 2007; 53: 486–93.
6. Mojzsis S.J., Arrhenius G., McKeegan K.D. et al. Evidence for life on Earth before 3,800 million years ago. Nature 1996; 384: 55–9.
7. Kappler A., Pasquero C., Konhauser K.O. et al. Deposition of banded iron formations by anoxygenic phototrophic Fe(II)-oxidizing bacteria. Geology. 2005; 33: 865–8.
8. Hancock A.M., Witonsky D.B., Ehler E. et al. Colloquium paper: human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107(Supplement 2): 8924–30.
9. Dominguez-Bello M.G., Godoy-Vitorino F., Knight R., Blaser M.J. Role of the microbiome in human development. Gut. 2019; 68(6): 1108–14.
10. Bosch T.C. Rethinking the role of immunity: lessons from Hydra. Trends Immunol. 2014; 35: 495–502.
11. Walter J., Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. Annu Rev Microbiol. 2011; 65: 411–29.
12. Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C. The healthy human microbiome. Genome Med. 2016; 8: 51.
13. Human Microbiome Project Consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012; 486: 207–14.
14. Moodley Y., Linz B., Yamaoka Y. et al. The peopling of the Pacific from a bacterial perspective. Science. 2009; 323: 527–30.
15. Odamaki T., Kato K., Sugahara H. et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. BMC Microbiol. 2016; 16: 90.
16. Flores G.E., Caporaso J.G., Henley J.B. et al. Temporal variability is a personalized feature of the human microbiome. Genome Biol. 2014; 15: 531.
17. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107: 14691–6.
18. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature. 2012; 486: 222–7.
19. Schnorr S.L., Candela M., Rampelli S. et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. Nat Commun. 2014; 5: 3654.
20. Rampelli S., Schnorr S.L., Consolandi C. et al. Metagenome sequencing of the Hadza hunter-gatherer gut microbiota. Curr Biol. 2015; 25: 1682–93.
21. Clemente J.C., Pehrsson E.C., Blaser M.J. et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. Sci Adv. 2015; 1. http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.1500183.
22. Martínez I., Stegen J.C., Maldonado-Gómez M.X. et al. The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. Cell Rep. 2015; 11: 527–38.
23. Obregon-Tito A.J., Tito R.Y., Metcalf J. et al. Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. Nat Commun. 2015; 6: 6505.
24. Morton E.R., Lynch J., Froment A. et al. Variation in rural African gut microbiota is strongly correlated with colonization by Entamoeba and subsistence. PLoS Genet. 2015; 11: e1005658
25. Gomez A., Petrzelkova K.J., Burns M.B. et al. Gut microbiome of coexisting BaAka Pygmies and Bantu reflects gradients of traditional subsistence patterns. Cell Rep. 2016; 14: 2142–53.
26. Brito I.L., Yilmaz S., Huang K. et al. Mobile genes in the human microbiome are structured from global to individual scales. Nature. 2016; 535: 435–9.
27. Muegge B.D., Kuczynski J., Knights D. et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. Science. 2011; 332: 970–4.
28. Ley R.E., Hamady M., Lozupone C. et al. Evolution of mammals and their gut microbes. Science. 2008; 320: 1647–51.

29. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science. 2011; 334: 105–8.
30. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014; 505: 559–63.
31. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M. et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. Nature. 2016; 529: 212–5.
32. Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? Nat Rev Microbiol. 2009; 7: 887–94.
33. Korpela K., Salonen A., Virta L.J. et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. Nat Commun. 2016; 7: 10410.
34. Blaser M.J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. Science. 2016; 352: 544–5.
35. Zaiss M.M., Harris N.L. Interactions between the intestinal microbiome and helminth parasites. Parasite Immunol. 2016; 38: 5–11.
36. Lopes M.E.M., Carneiro M.B.H., Dos Santos L.M., Vieira L.Q. Indigenous microbiota and Leishmaniasis. Parasite Immunol. 2016; 38: 37–44.
37. Falush D., Wirth T., Linz B. et al. Traces of human migrations in Helicobacter pylori populations. Science. 2003; 299: 1582–5.
38. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier Gut. 2016; 65: 330–9.
39. Miller W.B. The Eukaryotic Microbiome: Origins and Implications for Fetal and Neonatal Life. Front Pediatr. 2016; 4: 96.
40. Fox C., Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. Fertil Steril 2015; 104 (6): 1358–63.
41. Younge N., McCann J.R., Ballard J. et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. JCI Insight. 2019; 4(19): e127806.
42. Ardissone 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; 9: e90784.
43. Moles L., Gomez 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: e66986.
44. Rautava S., Kainonen E., Salminen S., Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130, 1355–60.
45. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107, 11971–5.
46. Satokari R., Grönroos T., Laitinen K. et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. Lett. Appl. Microbiol. 2009; 48: 8–12.
47. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome. Sci. Transl. Med. 2014; 6, 237–65.
48. 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; 38: 261–8.
49. 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; 3: e3056.
50. 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; 51: 270–4.
51. Jimenez E., Marin M.L., Martin R. et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? Res. Microbiol. 2008; 159: 187–93.
52. Hu J., Nomura Y., Bashir A. et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. PLoS One. 2013; 8: e78257.
53. Seed P.C., et. al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice**.** JCI Insight. 2019; 4 (19).
54. Perez-Munoz M.E., Arrieta M.C., Ramer-Tait A.E., Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. Microbiome. 2017; 5(1): 48.
55. de Goffau M.C. et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. Nature. 2019; 572(7769): 329–34.
56. Kennedy K.M., Gerlach M.J., Adam T. et al. Fetal meconium does not have a detectable microbiota before birth. Nature Microbiology. 2021; 6(7): 865–73.
57. Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. Cell. 2012; 150: 470–80.
58. Aagaard K., Riehle K., Ma J. et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. PLoS One. 2012; 7: e36466
59. Blaser M.J., Dominguez-Bello M.G. The Human Microbiome before Birth. Cell Host Microbe. 2016; 20: 558–60.
60. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. Microbiome. 2014; 2 (1): 4.
61. Damgaard C., Magnussen K., Enevold C. et al. Viable bacteria associated with red blood cells and plasma in freshly drawn blood donations. PLoS One. 2015; 10: e0120826.
62. Lopetuso L.R., Scaldaferri F., Bruno G. et al. The therapeutic management of gut barrier leaking: the

emerging role for mucosal barrier protectors. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19: 1068–76.
63. Tomás I., Diz P., Tobías A. et al. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. J Clin Periodontol. 2012; 39: 213–28.
64. Mysorekar I.U., Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth. Semin Reprod Med. 2014; 32 (1): 50–5.
65. Prince A.L., Antony K.M., Ma J., Aagaard K.M. The microbiome and development: a mother's perspective. Semin Reprod Medm. 2014; 32: 14–22.
66. Dasanayake A.P., Li Y., Wiener H. et al. Salivary Actinomyces naeslundii genospecies 2 and Lactobacillus casei levels predict pregnancy outcomes. J Periodontol. 2005; 76 (2): 171–8.
67. Bahn S.A., Jacobson J., Petersen F. Maternal and neonatal outcome following prolonged labor induction. Obstet Gynecol. 1998; 92: 403–7.
68. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. Am.J. Clin. Nutr. 1999; 69, 1035S-45.
69. Hill C.J., Lynch D.B., Murphy K. et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. Microbiome. 2017; 5: 4.
70. Kafarskaya L.I., Efimov B.A., Shkoporov A.N. et al. Probiotiki v pediatricheskoy praktike. [Probiotics in pediatric practice]. Effektivnaya farmakoterapiya. 2011; 5: 44–8.
71. Vaishampayan P.A., Kuehl J.V., Froula J.L. et al. Comparative Metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. Genome Biol Evol. 2010; 2: 53–66.
72. Moeller A.H., Li Y., Mpoudi Ngole E. et al. Rapid changes in the gut microbiome during human evolution. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111: 16431–5.
73. Pickard J.M., Zeng M.Y., Caruso R., Núñez G. Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. Immunol. Rev. 2017; 279, 70–89.
74. 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; 167(6): 1469–80.
75. Mysorekar I.U., Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth. Semin Reprod Med. 2014; 32 (1): 50–5.
76. Li N. et al. Memory CD4+ T cells are generated in the human fetal intestine. Nat Immunol. 2019; 20(3): 301–12.
77. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. Gut. 2014; 63, 559–66.
78. Scholtens P.A., Oozeer R., Martin R. et al. The early settlers: intestinal microbiology in early life. Annu Rev Food Sci Technol. 2012; 3: 425–47.
79. Penders J., Thijs C., Vink C. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006; 118: 511–21.
80. Eggesbo M., Moen B., Peddada S. et al. Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions. APMIS. 2011; 119: 17–35.
81. WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. Lancet. 2000; 355, 451–5.
82. Horta B.L., Victora C.G. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Geneva: World Health Organization. 2013.
83. Horta B.L., de Mola C.L., Victora C.G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure, and type-2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015; 104: 30–7.
84. Garrido D., Ruiz-Moyano S., Mills D.A. Release and utilization of N-acetyl-D-glucosamine from human milk oligosaccharides by Bifidobacterium longum subsp. Infantis Anaerobe 2012; 18 (4): 430–5.
85. Zivkovic A.M., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108 (1): 4653–61.
86. Ursova N.I. Znacheniye grudnogo vskarmlivaniya dlya rosta i razvitiya mladentsa. [Importance of Breastfeeding for Infant Growth and Development]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny.2015; 42: 23–37.
87. Netrebenko O.K. Pitaniye grudnogo rebenka i kishechnaya mikroflora. [Infant nutrition and intestinal microflora]. Pediatrics. 2005; 3: 57–61.
88. Turroni F., Peano C., Pass D.A., Foroni E. et al Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. PLoS One. 2012; 7(5): e36957
89. O'Connell Motherway M., Kinsella M. Transcriptional and functional characterization of genetic elements involved in galactooligosaccharide utilization by Bifidobacterium breve UCC2003. Microb. Biotechnol. 2013; 6 (1): 67–79.
90. Garrido D., Ruiz-Moyano S. Utilization of galactooligosaccharides by Bifidobacterium longum subsp. infantis isolates. Food Microbiol. 2013; 33 (2): 262–70.
91. Satoh T., Odamaki T. In vitro comparative evaluation of the impact of lacto-N-biose I, a major building block of human milk oligosaccharides, on the fecal microbiota of infants. Anaerobe. 2013; 19: 50–7.
92. Sjögren Y.M., Tomicic S., Lundberg A. et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. Clin Exp Allergy. 2009; 39(12): 1842–51.
93. Fernández L., Langa S., Martín V. et al. The microbiota of human milk in healthy women. JM. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2013; 59(1): 31–42.

94. Gueimonde M., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? Neonatology. 2007; 92(1): 64–6.
95. Heikkilä M.P., Saris P.E. Inhibition of Staphylococc us aureus by the commensal bacteria of human milk. J Appl Microbiol. 2003; 95(3): 471–8.
96. Tyson J.E., Edwards W.H., Rosenfeld A.M., Beer A.E. Collect ion methods and contamination of bank milk. Arch Dis Child. 1982; 57(5): 396–8.
97. 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; 6(6): e21313.
98. 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. Am J Clin Nutr. 2012; 96(3): 544–51.
99. Thompson N., Pickler R.H., Munro C., Shotwell J. Contamination in expressed breast milk following breast cleansing. J Hum Lact. 1997; 13(2): 127–13.
100. Latuga M.S., Stuebe A., Seed P.C.A review of the source and function of microbiota in breast milk Semin Reprod Med. 2014; 32(1): 68–73.
101. Lopez Leyva L., Gonzalez E., Li C. et al. Human Milk Microbiota in an Indigenous Population Is Associated with Maternal Factors, Stage of Lactation, and Breastfeeding Practices. Curr Dev Nutr. 2021; 5(4): DOI: 10.1093/cdn/nzab013.
102. Lopez Leyva L., Gonzalez E., Solomons N.W., Koski K.G. Human milk microbiome is shaped by breastfeeding practices. Front Microbiol. 2022; 13: 885588.
103. Wan Y., Jiang J., Lu M. et al. Human milk microbiota development during lactation and its relation to maternal geographic location and gestational hypertensive status. Gut Microbes. 2020; 11(5): 1438–49.
104. Pannaraj P.S., Li F., Cerini C. et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. JAMA Pediatr. 2017; 171: 647–54.
105. Ding T., Schloss P.D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. Nature. 2014; 509(7500): 357–60.
106. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B. et al. Development of the human infant intestinal microbiota. PLoS Biol. 2007; 5(7): e177.
107. Perez P.F., Doré J., Leclerc M. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? Pediatrics. 2007; 119(3): e724–32.
108. Holmes A.V. Establishing successful breastfeeding in the newborn period. Pediatr Clin North Am. 2013; 60(1): 147–68.
109. Ramsay D.T., Kent J.C., Owens R.A., Hartmann P.E. Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women. Pediatrics. 2004; 113(2): 361–7.
110. Ramsay D.T., Mitoulas L.R., Kent J.C. The use of ultrasound to characterize milk ejection in women using an electric breast pump. J Hum Lact. 2005; 21(4): 421–8.
111. Lif Holgerson P., Harnevik L., Hernell O. et al. Mode of birth delivery affects or al microbiota in infants. J D ent Res. 2011; 90(10): 1183–8.
112. Heath L., Conway S., Jones L. et al. Restriction of HIV-1 genotypes in breast milk does not account for the population transmission genetic bottleneck that occurs following transmission. PLoS ONE. 2010; 5(4): e10213.
113. Fernández L., Langa S., Martín V. et al. The microbiota of human milk in healthy women. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2013; 59(1): 31–42.
114. Wu C.A., Paveglio S.A., Lingenheld E.G. et al. Transmission of murine cy tomegalovirus in breast milk: a model of natural infection in neonates. J Virol. 2011; 85(10): 5115–24.
115. Vochem M., Hamprecht K., Jahn G., Speer C.P. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17(1): 53–8.
116. Stagno S., Reynolds D.W., Pass R.F., Alford C.A. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. N Engl J Med. 1980; 302(19): 1073–6.
117. Ehlinger E.P., Webster E.M., Kang H.H. et al. Maternal cytomegalovirus-specific immune responses and symptomatic postnatal cytomegalovirus transmission in very low-birth-weight preterm infants. J Infect Dis. 2011; 204(11): 1672–82.
118. Backhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. Cell Host Microbe. 2015; 17: 690–703.
119. Jain N., Walker W.A. Diet and host-microbial crosstalk in postnatal intestinal immune homeostasis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015; 12: 14–25.
120. Koenig J.E., Spor A., Scalfone N. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. PNAS. 2011; 108: 4578–85.
121. Muinck E.J., de Trosvik P. Individuality and convergence of the infant gut microbiota during the first year of life. Nat Commun. 2018; 9: 2233.
122. Voreades N., Kozil A., Weir T.L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. Front Microbiol. 2014; 5: 494.
123. Torow N., Hornef M.W. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. J Immunol. 2017; 198: 557–63.
124. Hooper L.V. Bacterial contributions to mammalian gut development. Trends Microbiol. 2004; 12: 129–34.
125. Rakoff-Nahoum S., Kong Y., Kleinstein Sh. et al. Analysis of gene–environment interactions in postnatal development of the mammalian intestine. PNAS. 2015; 112: 1929–36.

126. Fulde M., Sommer F., Chassaing B. et al. Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition. Nature. 2018; 560: 489–93.
127. Pan W-H., Sommer F., Falk-Paulsen M. et al. Exposure to the gut microbiota drives distinct methylome and transcriptome changes in intestinal epithelial cells during postnatal development. Genome Med. 2018; 10: 27.
128. Pácha J. Development of intestinal transport function in mammals. Physiol Rev. 2000; 80: 1633–67.
129. Al Nabhani Z., Dulauroy S., Marques R. et al. A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. Immunity. 2019; 50: 1276–88.
130. Jiminez J.A., Uwiera T.C., Abbott D.W. et al. Butyrate Supplementation at High Concentrations Alters Enteric Bacterial Communities and Reduces Intestinal Inflammation in Mice Infected with Citrobacter rodentium. mSphere. 2017; 2.
131. Scott K.P., Gratz S.W., Sheridan P.O. et al. The influence of diet on the gut microbiota. Pharmacol Res. 2013; 69: 52–60.
132. Arpaia N., Campbell C., Fan X. et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. Nature. 2013; 504: 451–5.
133. Zhang M., Zhou Q., Dorfman R.G. et al. Butyrate inhibits interleukin-17 and generates Tregs to ameliorate colorectal colitis in rats. BMC Gastroenterol. 2016; 16: 84.
134. Masjedi M., Tivey D.R., Thompson F.M., Cummins A.G. Activa tion of the gut-associated lymphoid tissue with expression of interleukin-2 receptors that peaks during weaning in the rat. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1999; 29 (5): 556–62.
135. Beaumont M., Paës C., Mussard E. et al. Gut microbiota derived metabolites contribute to intestinal barrier maturation at the suckling-to-weaning transition. Gut Microbes. 2020; 11(5): 1268–86.
136. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. Am.J. Clin. Nutr.1999; 69: 1035S-45.
137. Valles Y., Artacho A., Pascual-Garcia A. et al. Microbial succession in the gut: directional trends of taxonomic and functional change in a birth cohort of Spanish infants. PLoS Genet. 2014; 10: e1004406.
138. Siega-Riz A.M., Deming D.M., Reidy K.C. et al. Food consumption patterns of infants and toddlers: where are we now? J Am Diet Assoc. 2010; 110: S38–51.
139. Dee D.L., Sharma A.J., Cogswell M.E. et al. Sources of supplemental iron among breastfed infants during the first year of life. Pediatrics. 2008; 122(Suppl 2): S98–104.
140. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
141. Zimmermann M.B., Chassard C., Rohner F. et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire. Am J Clin Nutr. 2010; 92: 1406–15.
142. Fallani M., Young D., Scott J. et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breastfeeding, and antibiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51 (1): 77–84.
143. Adlerberth I., Lindberg E., Aberg N. et al. Reduced Enterobacterial and Increased Staphylococcal Colonization of the Infantile Bowel: An Effect of Hygienic Lifestyle? Pediatric Res. 2006; 59 (1): 96–101.
144. Song S.J., Lauber C., Costello E.K. et al. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. Elife. 2013; 2: e00458.
145. Ownby D.R., Johnson C.C. Peterson EL Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. J. Am. Med. Assoc. 2002; 288: 963–72.
146. Normand A.C., Sudre B., Vacheyrou M. et al. Airborne cultivable microflora and microbial transfer in farm buildings and rural dwellings. Occup. Environ. Med. 2011; 68, 849–55.
147. Stein M.M. et al. Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children. New Engl. J. Med. 2016; 375: 411–21.
148. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 12: 205–17.
149. Piovani D. et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. Gastroenterology. 2019; 157: 647.
150. Thompson A. L., Monteagudo-Mere A., Cadenae M.B. et al. Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2015; 5: 3.
151. Hermes GDA., Eckermann H.A., de Vos W.M., de Weerth C. Does entry to center-based childcare affect gut microbial colonization in young infants? Sci. Rep. 2020. 10.1038/s41598–020–66404-z
152. Mortensen M.S. et al. Stability and resilience of the intestinal microbiota in children in daycare — a 12 month cohort study. BMC Microbiol. 2018; 18: 223. DOI: 10.1186/s12866-018-1367-5.
153. Amir A., Erez-Granat O., Braun T. et al. Gut microbiome development in early childhood is affected by day care attendance. NPJ Biofilms Microbiomes. 2022; 8: 2.
154. McGuire M.K., McGuire M.A. Human Milk: Mother Nature's Prototypical Probiotic Food? Adv Nutr. 2015; 15;6(1):112–23. DOI: 10.3945/an.114.007435.