

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-176-187>

Современное состояние проблемы микробиоты кишечника с точки зрения педиатров

Харитонов Л. А., Григорьев К. И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

Для цитирования: Харитонов Л. А., Григорьев К. И. Современное состояние проблемы микробиоты кишечника с точки зрения педиатров. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 226 (6): 176–187. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-176-187

✉ Для переписки:

**Григорьев
Константин
Иванович**

k-i-grigoryev@
yandex.ru

Харитонов Л. А., Григорьев К. И. профессор, зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей
Григорьев Константин Иванович, д. м. н., профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей

Резюме

Рассматриваются механизмы формирования кишечной микробиоты, ее влияния на здоровье ребенка, участие в физиологических и патологических процессах. Микроорганизмы проникают в организм плода внутриутробно, далее новорожденный ребенок получает микрофлору от матери в течение родов. Результаты молекулярно-генетических исследований свидетельствуют о том, что процесс микробной колонизации ребенка определяется особенностями питания. Большое значение в становление нормальной микрофлоры принадлежит грудному вскармливанию. Микробиота кишечника взаимодействует с различными частями тела, влияя на патогенез многих местных и системных заболеваний. Рассмотрены наиболее важные механизмы формирования у детей заболеваний в зависимости от аномалии в структуре микробиома. Понимание процессов формирования кишечной микрофлоры позволяет разрабатывать эффективные методы профилактики микроразнообразия и моторных нарушений в возрастном аспекте.

Ключевые слова: дети, микробиота кишечника, микробиом, пробиотики, пребиотики, профилактика

EDN: EDZTPZ

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-176-187>

The current state of the problem of intestinal microbiota according to pediatricians

L. A. Kharitonova, K. I. Grigoryev

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (1, Ostrovitianova str. Moscow, 117997, Russia)

For citation: Kharitonova L. A., Grigoryev K. I. The current state of the problem of intestinal microbiota according to pediatricians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 226 (6): 176–187. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-176-187

✉ Corresponding
author:

**Konstantin I.
Grigoriev**

k-i-grigoryev@
yandex.ru

Lyubov A. Kharitonova, Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education; *Scopus Author ID: 7004072783, ORCID: 0000-0003-2298-7427*
Konstantin I. Grigoriev, MD, Professor, Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children;
ORCID: 0000-0002-4546-1092

Summary

The mechanisms of formation of the intestinal microbiota, its influence on the health of the child, participation in physiological and pathological processes are considered. Microorganisms enter the body of the fetus in utero, then the newborn child receives the microflora from the mother during childbirth.

The results of molecular genetic studies indicate that the process of microbial colonization of a child is determined by the characteristics of nutrition. Of great importance in the formation of normal microflora belongs to breastfeeding. The gut microbiota interacts with various parts of the body, influencing the pathogenesis of many local and systemic diseases. The most

important mechanisms for the formation of diseases in children depending on anomalies in the structure of the microbiome are considered. Understanding the processes of formation of intestinal microflora allows us to develop effective methods for the prevention and correction of microecological and motor disorders in the age aspect.

Key words: children, intestinal microbiota, microbiome, probiotics, prebiotics, prevention

У человека имеются тесные симбиотические отношения с микроорганизмами. Микробиота неотделима от формирования здоровья ребенка, причем в процессе эволюции микробиоте, прежде всего кишечника, была отведена решающая роль в развитии, созревании и дифференцировке иммунной системы. Микробиота оказывает значительное влияние на физическое и умственное развитие ребенка, взаимодействует с различными частями тела, влияет на процессы адаптации, стресса, саногенеза и патогенеза местных и системных заболеваний [1, 2].

Различают два понятия: микробиота и микробиом. Микробиота как совокупность микроорганизмов, находящихся в состоянии симбиоза с макроорганизмом. Микробиота содержит около $10\text{--}100 \times 10^{12}$ микроорганизмов и распределена на теле человека неравномерно, образуя скопления в местах контакта с внешней средой. Это так называемые биотопы. Выделяют биотопы кожи, ротовой полости, респираторного, желудочно-кишечного и мочевого трактов. В свою очередь, микробиом — совокупность генетического материала микроорганизмов внутри биотопа. Микробный микробиом с набором генов примерно в 3,3 миллиона активных генов значительно превышает количество генов человека, составляющих 22 тыс.

На фоне признания факта участия микробиоты в формировании здоровья ребенка педиатрическое научное сообщество выработало ряд важных теоретических позиций:

- микробиота — это отдельная система организма;
- нарушения состава микробиоты могут приводить к отставанию в развитии ребенка, возникновению инфекционных, метаболических и иммунных заболеваний;
- микробиом, сформированный в раннем возрасте, оказывает влияние на здоровье и развитие человека как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе. Нарушения состава кишечной микробиоты негативно влияют на развитие ЦНС, увеличивают риск возникновения таких неблагоприятных последствий как синдром дефицита внимания, снижение способности к обучению, памяти и нарушения в эмоциональной сфере и др. [3].

Методы молекулярно-генетического метагеномного 16S анализа позволяют достаточно быстро и относительно просто получать большой объем данных за счет секвенирования гипервариабельных участков 16S рДНК последовательности, осуществлять полногеномное секвенирование.

Картинены десятки тысяч новых микроорганизмов — бактерий, вирусов, грибов, простейших, обитающих в организме человека.

Оказалось, что количество микроорганизмов, присутствующих в организме, в десять раз больше наших собственных клеток. Совокупный вес всех

микробов человека составляет от 3 до 5% от общего веса. Это больше чем вес мозга или сердца. В состав микробиоты человека входят эукариотические бактерии (содержащие ядро), прокариотические бактерии (доядерные), археи, грибы, вирусы, в основном представленные бактериофагами.

Существует значительная вариабельность микробного состава на разных участках тела, с огромной разницей между здоровьем и болезнью. Тем не менее, большинство микроорганизмов размещаются в кишечнике, который представляет для них оптимально стабильную, богатую питательными веществами (эвтрофную) среду обитания.

«Здоровый» состав микробиоты обеспечен наследственностью, оптимальным здоровьем беременной во все периоды развития плода, характером питания будущей матери, естественным родоразрешением, ранним прикладыванием к груди, кратковременностью пребывания в роддоме, грудным вскармливанием, полноценным разнообразным питанием ребенка, применением экологически чистых продуктов, отказом от применения антибиотиков в качестве стимуляторов роста животных, клинически обоснованным назначением антибиотиков в случае заболевания. Имеют значение санитарно-гигиенические условия окружающей среды (отказ от «стерильности» в жизни), географические условия и другие факторы [4].

Существование ребенка без микроорганизмов так же невозможно, как без воздуха, кислорода, пищи, воды, гравитации.

Холобионт. Под этим термином понимают организм-хозяина вместе со своими симбионтами, то есть сосуществующими с ним живыми организмами других видов. Педиатры незаметно стали борниками хологеномной теории эволюции. Новые сведения, новые постулаты сменили синтетическую парадигму. В очередной раз подтверждена идея Ипполита Васильевича Давыдовского, выраженная в его знаменитой книге «Проблемы причинности в медицине», что трактовка понятий причинности в философской и естественно-исторической литературе отличается от понятия этиопатогенеза в медицине. Положения хологеномной теории коренным образом меняют взгляды на течение болезней. Некоторые подходы уже трансформировались для клинической практики, другие требуют более серьезного анализа, прежде всего в педиатрии, и приоритетного внедрения.

Что ясно? Значительная часть микробиома передается с помощью различных механизмов от родителей к потомству на протяжении поколений. Генетическая изменчивость холобионтов может происходить как в микробиоме, так и в геноме хозяина, но она происходит быстрее и с помощью большего количества механизмов в геномах микробиомов,

чем в геномах хозяина. Ход событий определяет приобретение новых микробов и горизонтальный перенос микробных генов в хромосомы хозяина [5].

Помимо эволюции холобионта, получено большое количество фактов, касающихся изменений в микробиоме как основы дисбактериоза и развития различных заболеваний. Практика манипулирования микробиомом дает возможность предотвращать и лечить болезни, спектр которых судя по научной литературе постоянно расширяется. Это касается, например, ожирения, аутизма, болезни Альцгеймера, различных вариантов инфекционных и неинфекционных заболеваний кишечника и т. д.

«Дьявол» кроется в генетических деталях микробов. Различия в организации генов между

различными штаммами одного и того же вида микробов широко распространены в микробиоте кишечника человека. Подобная микробная адаптация увязана со здоровьем организма хозяина. Структурные вариации даже нескольких генов между идентичными штаммами бактерий могут привести к критичным фенотипическим различиям. Исследуя гены, сгруппированные в однотипных структурных вариациях, были обнаружены механистические связи между микробиомом и его хозяином, в частности, на примере грампозитивных анаэробных бактерий *Anaerostipes hadrus*, кодирующих сложный путь катаболизма инозитола-биосинтеза бутирата. Наличие последнего связано с более низким риском метаболических нарушений [6].

Возрастная колонизация микробиома

Индивидуальный спектр закладывается внутриутробно, хотя более активное заселение кишечника микроорганизмами происходит после рождения. По времени в этом процессе выделяют четыре последовательные фазы:

— 1-я фаза длится от момента рождения до 2 нед. Спектр микроорганизмов в этот период представлен в основном стрептококками и кишечной палочкой.

— 2-я фаза зависит от вида вскармливания и длится до введения в рацион прикорма. В этой фазе происходит заселение бифидобактериями и лактобактериями, а также в небольших количествах представителями родов *Clostridium* и *Bacteroides*.

— 3-я фаза начинается с момента введения прикорма и длится до завершения грудного вскармливания. В это время возрастает численность представителей рода *Bacteroides*. По мере увеличения в рационе доли твердой пищи и снижения доли грудного молока растет количество бактериоидов и анаэробных грамположительных кокков (пептококков и пептострептококков).

— 4-я фаза начинается после окончания грудного вскармливания. Формируется относительная стабильность микробного состава [7].

Особенности касаются недоношенных детей, своеобразие микробиома у которых обусловлено качеством микроорганизмов, присутствующих в плаценте. Типичным для недоношенных детей является высокий уровень специфических «провоспалительных бактерий» (*Enterobacter*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Photorhabdus* и *Tannerella*) при низком разнообразии самих бактерий. По сравнению с терминальным составом кишечной микробиоты в кишечной микробиоте недоношенных значительно ниже α -разнообразие и существует значительная кластеризация β -разнообразия. Недоношенные дети могут иметь отсроченную колонизацию бифидобактериями, которые, как считается, уменьшают воспаление и способствуют формированию здорового биосостава кишечника. Стало очевидным, что ход онтогенеза и дизонтогенеза кишечной микробиоты тесно связан не только с возрастом, заболеваниями пищеварительного тракта, но и со многими соматическими и эндокринными заболеваниями, причем стартовые нарушения кишечной микробиоты закладываются на ранних этапах онтогенеза [8].

Расшифрованы особенности формирования микробиоты беременной женщины в зависимости от различных факторов — возраста, наличия эндокринной и инфекционной патологии, вредных привычек; установлены особенности связей микробиоты в околоплодных водах к моменту родов и последующей динамикой кишечной микробиоты у ребенка [9]. Общие характеристики микробиоты плаценты и околоплодных вод: однообразный характер, преобладание протеобактерий. Установлена зависимость кишечной микробиоты младенца от способа родоразрешения.

Уникальный состав микрофлоры у ребенка определяется микрофлорой матери. При вагинальных родах у новорожденного микрофлора сходна с таковой родовых путей матери и в оптимальных условиях содержит микробы-симбионты; при проведении кесарева сечения у новорожденного выделяют широкий спектр микроорганизмов окружающей среды. Эпигенетическое влияние микробиоты матери на микробиом формирующегося организма особенно проявляется во время родов и периода вскармливания грудью. Наличие у ребенка микроорганизмов из ротовой полости, кишечника, влагалища матери подтверждают гематогенный путь их переноса.

Стартовая микробная колонизация определяет динамику созревания собственной микробиоты. Так, у детей, рожденных с помощью кесарева сечения, общее снижение разнообразия микробиоты, задержка колонизации *Bacteroidetes* сохраняется в течение 2 лет и более. При оперативном родоразрешении в желудочно-кишечном тракте у детей чаще обнаруживаются такие условнопатогенные микробы, как *C. difficile*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Haemophilus* и *Veilonella*. Кесарево сечение нарушает передачу специфических микробных штаммов и их функционала от матери к новорожденному, и своевременную активацию связанной с этим процессом иммунной системы. Младенцы, рожденные с помощью кесарева сечения, имеют более низкие уровни Th1-ассоциированных хемокинов CXCL10 и CXCL11 в крови — вероятный сдвиг характера иммунного ответа в сторону аллергической предрасположенности [10].

Весьма примечательно, что способ родоразрешения влияет не только на микробиом кишечника,

но определяет и микробную резистентность. Количественный метагеномный анализ с высоким разрешением у младенцев, рожденных вагинальными родами в возрасте до 1 года, демонстрирует значительное усиление биосинтеза природных антибиотиков карбапенема и феназина. Конечно, гены устойчивости к противомикробным препаратам (AMR) к нескольким классам антибиотиков обнаруживаются при вагинальных родах, но у детей, родившихся путем кесарева сечения их значительно больше, причем на 5-й день после рождения фиксируют рост AMR, особенно против синтетических агентов, таких как феникол, плевомутилин и диаминопиримидин. На этом фоне начинают функционировать

мобильные генетические элементы, прежде всего фаги [11].

У представителей микробиоты кишечника обнаружены гены, кодирующие ферменты, разрушающие антибиотики, в частности, аминогликозидфосфотрансферазы. Такие гены найдены у представителей *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Ruminococcus obeum*, *Roseburia hominis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis* и *Clostridium difficile*. Возникает необходимость специального обследования больных детей с инфекционными заболеваниями при выборе антибиотика с учетом антибиотикорезистентности для избежания ошибок в их лечении.

Кишечная микробиота — экстракорпоральный / «виртуальный» орган

Микробиотоп кишечника имеет свойства отдельного органа и безусловно отвечает всем требованиям, предъявляемым к системам, то есть наличествуют такие свойства как целостность, делимость, наличие устойчивых связей, организация и эмергентность. Тем не менее, каждая часть кишечника имеет свою микробиоту и микробиом, проходит этапы развития со своими специфическими характеристиками. Убедительно говорить об этом можно, конечно, лишь к окончанию раннего возраста.

В кишечной колонизации и созревании кишечника участвуют более 2000 видов микроорганизмов. Большинство из них представлены некультивируемыми формами, то есть не способных расти в известных питательных средах и условиях. Считается, что некультивируемые бактерии — это те микроорганизмы, которые прошли с человеком весь его эволюционный путь, утратили способность расти вне хозяина, но именно они и являются истинными симбионтами, принося максимальную пользу. Новый методический подход позволил описать множество ранее неизвестных видов, скорректировал представление о численности отдельных филогений (филум — группа организмов с общим планом строения), позволил реклассифицировать уже известные виды и открыл новые возможности для исследований функций отдельных представителей микробиоты и сообщества кишечной микробиоты и организма человека в целом [12].

Функциональная активность и само существование симбионтов, утративших способность к автономному существованию, зависит не только от хозяина, но и от бактерий-сожителей, способных расти как внутри человека, так и вне его, обеспечивая постоянство среды обитания для других бактерий. Механизм этого влияния частично объяснил своим открытием Максим Никитин, описав новый фундаментальный закон хранения информации в ДНК [13]. В «бульоне» концевых окончаний ДНК спрятаны тайны взаимоотношений и регуляции функций. В настоящее время пользуются популярностью решения, направленные на сохранение симбиотических консорциумов микроорганизмов и обеспечение их гарантированной активности. Именно на эти культивируемые

бактерии можно целенаправленно влиять, полагая, что они, в свою очередь, обеспечат необходимые условия для развития некультивируемых форм.

Основную часть кишечного микробиома составляют бактерии. Вирусы, археи и эукариоты присутствуют в меньшем количестве, хотя игнорировать их присутствие тоже невозможно.

Поверхность кишечного тракта у здоровых людей относительно свободна от бактерий во всех сегментах кишечника. В отличие от слизистой оболочки просвет кишечника стерильным быть не может. В кишечнике имеются такие сегменты, как желудок и двенадцатиперстная кишка, где бактерии активно подавляются, а микробиота бывает случайной по своему появлению, составу и концентрации. Однако совершенно иная ситуация в дистальных отделах тонкой кишки, где бактерии активно участвуют в ассимиляции пищевых ингредиентов и в толстой кишке, где рост бактерий максимальный. Концентрация и разнообразие бактерий в толстой кишке достигает астрономических цифр. Некоторые из этих бактерий незаменимы для функционирования толстой кишки. Многие из местных бактерий в толстой кишке являются потенциальными патогенами: *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococci* и *Clostridium histolyticum*. Контроль над болезнетворными микроорганизмами в толстой кишке достигается за счет непроницаемого слоя слизи [14].

Таксономический состав микробиоты кишечника человека значительно варьирует на индивидуальном уровне, хотя ясно, что у членов одной семьи преобладает схожий спектр бактерий. Систематически изучается возможность влияния конкретного энтеротипа кишечника на связь между внешними условиями (диета, лекарства и т. д.) и метаболическими характеристиками. Вопрос о «клинической» классификации микроорганизмов остается открытым, правильнее говорить о непрерывном изменении состава микробиоты в популяции. В многоцентровом исследовании мексиканских ученых было показано влияние кишечных микробных энтеротипов на связь между привычным потреблением пищевых волокон и маркерами резистентности к инсулину у детей. Связь обнаружена в отношении энтеротипа

Prevotella: наблюдалась отрицательная корреляция номинального потребления гемицеллюлозы

с уровнем инсулина и индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) ($p < 0,05$) [15].

Значение микробиоты кишечника

Участвует в поддержании гомеостаза организма человека. Наиболее значимые функции:

- метаболическая: участие в обмене белков, жиров, углеводов; детоксикации ксенобиотиков, лекарственных средств (ЛС). Благодаря своим специфическим ферментам микробиота способна перерабатывать неперевариваемые углеводы (кислоглюканы, олигосахариды) с образованием короткоцепочечных жирных кислот — источник энергии для энтероцитов, участвуют в регуляции моторики кишечника, выработки слизи, обмене глюкозы, синтезе витаминов группы В, витамина К, фолатов и др.;

- защитная: микроорганизмы-комменсалы создают кишечный барьер за счет конкурентного подавления патогенов и синтеза антимикробных метаболитов, участвуют в подпитке энтероцитов, блокируя возможную транслокацию условно-патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности в кровотоки;

- иммунная: совместное участие с GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*) в становлении противомикробного иммунитета, формировании толерантности к представителям собственной микробиоты, в частности, через взаимодействие дендритных клеток с Т-хелперами 17-го типа. Микробиом влияет на формирование иммунной памяти при вакцинации;

- регуляторная: участие в энтерогепатической циркуляции желчных кислот — желчные кислоты, конъюгированные с глицином или таурином, поступают в составе желчи в двенадцатиперстную кишку, деконъюгируются и метаболизируются ферментами кишечной микробиоты терминальной части тонкой кишки во вторичные и третичные желчные кислоты с последующим попаданием в систему воротной вены и печень.

- концепция оси «кишечник — головной мозг — кишечник»: бактерии продуцируют аналоги гормонов человека: серотонин, тестостерон, норадреналин, дофамин и др. Эти вещества через кровоток попадают в мозг, формируя нервно-рефлекторные связи, привычки, вкусовые пристрастия, поведение и даже структура сна. Связь головного мозга и желудочно-кишечного тракта осуществляется на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях. Учитывая взаимодействие между микробиотой кишечника и иммунной системой ось продлевают: «кишечник — головной мозг — иммунная система — микробиота».

- концепция оси «кишечник-кожа»: биохимическая сигнализация, которая происходит между желудочно-кишечным трактом и кожей.

Двунаправленные взаимодействия между тканями кожи и микробиотой кишечника осуществляются с конечной целью модулирования иммунного ответа.

- концепция оси «микробиота — мышцы». Известна роль питания в развитии скелетной мускулатуры, а также метаболически активных веществ, выделяемых микробиотой в развитии кахексии, саркопении, квашиоркора.

Ключевую роль в формировании и поддержании ранней здоровой микробиоты у младенцев выполняют иммуноглобулины. Материнский иммуноглобулин избирательно обволакивает микроорганизмы в тонкой кишке, способствует колонизации симбиотическими бактериями и доставляет антигены к антигенпрезентирующим клеткам, подавляя тем самым размножение патогенной флоры. Большая часть секреторный иммуноглобулин А (SIgA) в слизистой оболочке считается неспецифической, высоко перекрестно-реактивной и широко реагирующей с микробиотой. Благодаря процессу, называемому иммунным исключением, SIgA захватывает микробы и позволяет иммунной системе выборочно отбирать образцы бактерий для выработки иммунитета, ограничивая транслокацию бактерий между эпителиальными клетками слизистой оболочки. Кроме того, SIgA может вызывать иммунное отторжение вирусов и бактерий, способствуя сбору или нейтрализации патогенов в просвете кишечника [16].

На ранних этапах жизни «нормальная» микробиота поддерживает видовой баланс микроорганизмов, не допуская чрезмерного роста патогенов различных видов. С возрастом данная тактика приводит к формированию полноценного микробиоценоза кишечника. В микробных сообществах в первые месяцы жизни ребенка преобладают гены, ответственные за усвоение лактата, а после введения прикорма — гены, отвечающие за утилизацию углеводов, биосинтез витаминов и распад ксенобиотиков. С молоком матери ребенок, получая «семейные» микроорганизмы, впитывает «национальные» вкусовые пристрастия. Привычку малыша тащить все незнакомые предметы в рот можно объяснить серьезной эволюционной выгодой. Дети «сканируют» окружающую среду на предмет новых бактерий, и во время кормления передают их матери. Организм матери вырабатывает антитела и клетки памяти, а буквально во время следующего кормления отдает их ребенку обратно. Так иммунная система матери обучает иммунную систему ребенка справляться с новыми бактериями.

Нарушения микробиоты и заболевания

Микробиом у детей отличается большим количеством генов, участвующих в деградации аминокислот, синтезе витаминов, вызывающих воспаление слизистой оболочки и окислительное фосфорилирование,

по сравнению с тем, что наблюдается у взрослых. Максимальное количество генов микробиома кишечника взрослых завязано на воспаление и ожирение.

В патогенезе многих заболеваний важно оценить совокупную роль микробиома и окружающих факторов. И те, и те факторы служат причиной в возникновении и развитии многих заболеваний. Поскольку сдвиг соотношения их влияния зафиксирован объективными данными, то важно установить, какие цепочки имеют преимущество и при каких обстоятельствах саногенетические процессы заменяются патологическими и реализуются в болезнь: внешние факторы → макроорганизм → заболевание; внешние факторы → микробиота → макроорганизм → заболевание; микробиота+внешние факторы → макроорганизм → заболевание? Под внешними факторами обычно понимаем образ жизни, стресс, загрязнение воздуха. Следует учитывать и глобальные влияния, к которым относятся метеоро-гелиофизические характеристики, имеющие как прямые, так и косвенные механизмы влияния на генетический аппарат макро- и микроорганизмов [17].

Особый интерес вызывает роль микробиома хозяина в контексте восприимчивости к различным штаммам вирусов. Большинство вирусов проникают в организм человека через поверхности слизистой оболочки, которые традиционно заселены комменсальными микробами. Они становятся частью иммунной защиты хозяина. Однако вирусы разработали механизмы, позволяющие уклоняться от иммунной защиты и прорывать гомеостаз на пораженных участках слизистой оболочки. Микробиота сама по себе может быть механизмом уклонения от вирусов. Сложные взаимодействия внутри микросреды определяют и исход болезни.

Нарушения микробиоты имеет много точек реализации, но прежде всего страдает так называемое метаболическое здоровье организма хозяина. В случае наличия генетической предрасположенности, внешних факторов воздействия, «вредные» микроорганизмы принимают активное участие в патогенезе общих метаболических нарушений, включая ожирение, сахарный диабет 2, неалкогольные заболевания печени [18].

Воспалительное заболевание кишечника как полимикробная инфекция характеризуется устойчивым нарушением слизистого барьера, последующей миграцией бактерий к слизистой оболочке и разрастанием сложной бактериальной биопленки на поверхности эпителия, что приводит к инвазивным и цитопатологическим эффектам. Пока функция слизистого барьера нарушена, воспалительный процесс не может успешно удалять бактерии с поверхности слизистой оболочки, и воспаление само по себе несет пагубные последствия. Состав и структура фекальной микробиоты меняется.

Знание возрастных особенностей состава микробиоценоза кишечника позволяет вовремя уловить феномен транслокации условно-патогенных микробов, провоцирующий развитие эндогенных инфекций — как локализованных, так и генерализованных. Особое значение имеют клинические варианты антибиотико-ассоциированного микродисбиоза и их проявлений у детей. На основании биоструктуры фекальных проб можно отличить друг от друга различные кишечные инфекции, активную болезнь Крона и язвенный колит, другие желудочно-кишечные заболевания [19].

Как пример, мы наблюдали нарушение становления микробиоценоза у новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД). У таких детей обычно наблюдается неконтролируемый рост патогенных бактерий, которые ингибируют формирование индигенной микрофлоры. Знание этого факта имеет сугубо практическое значение и касается разработки мер первичной профилактики, включая вертикальную передачу микробиоты от матерей, изменение компонентов молока матерей с ГСД и использование препаратов, направленных на процесс нормальной колонизации микробиоты кишечника ребенка. Выявленные изменения стали теоретической основой для разработки специфического нутритивного ухода за детьми матерей с ГСД. Опубликованы работы, подтверждающие наши выводы [20].

Микробиота кишечника, взаимодействуя с различными частями тела, влияет на патогенез многих местных и системных заболеваний. Нарушения микробиоты при многих заболеваниях у детей часто выполняют весьма весомую роль в их развитии. К таким состояниям относятся: расстройства аутистического спектра, задержка развития, ожирение, метаболический синдром, целиакия, некротизирующий энтероколит, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, *Helicobacter pylori*-ассоциированные заболевания, воспалительные заболевания кишечника, энтеропатии, связанные с приемом НПВП, и др.

Дисбактериоз — типичное проявление таких аллергических заболеваний как бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит. У детей с дефицитом IgA наблюдается дисбактериоз кишечной микробиоты, несмотря на секрецию компенсаторного IgM [21]. У людей с дефицитом IgA доминирующей бактерией в кишечнике младенцев становятся энтеробактерии. Это приводит к увеличению частоты аллергических и аутоиммунных заболеваний, как результат такого изменения состава микробиоты. Аналогичные результаты наблюдаются у младенцев от женщин с ГСД, что тесно связано с изменением концентрации антител в материнском молоке. Антитела в грудном молоке необходимы для развития и поддержания здоровой микробиоты кишечника у младенцев. Уровень SIgA в грудном молоке пациенток с ГСД был значительно ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы.

Другие заболевания, патогенетически связанные с изменениями в составе микробиоты кишечника, преимущественно, характерные для взрослых: синдром раздраженной кишки, онкозаболевания кишечника, заболевания печени (цирроз, неалкогольная жировая болезнь печени), респираторные и аутоиммунные (системная красная волчанка, ревматоидный артрит) заболевания и т. д. Нарушения микробиоты также влияют на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, включая сердечную недостаточность, течение различных дерматологических заболеваний (псориаз, акне, розацеа).

Распространённость стоматологических заболеваний у детей достигает катастрофических размеров. Понимание связи между конкретными бактериальными штаммами в зубных биопленках и различными

состояниями здоровья имеет решающее значение для борьбы с кариесом. М.А. Qudeimat и соавт. [22] обнаружили, что у детей с активным кариесом значительно выше содержание *Prevotella melaninogenica*, *Leptotrichia shahii*, *Leptotrichia* HOT 498, *Veillonella dispar* и *Streptococcus mutans*. Для сравнения, у детей без активного кариеса было значительно больше *Lautropia mirabilis*, *Corynebacterium durum*, *Corynebacterium matruchotii* и *Neisseria elongata*.

Пищевод долгое время считался лишенным значительной бактериальной популяции. Пищевод содержит разнообразную микробный спектр, хотя и ограниченный, с преобладанием грамположительных бактерий, особенно *Streptococcus*, в то время как грамотрицательные бактерии преобладают при рефлюксных расстройствах, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и пищевод Барретта.

Значимыми факторами в патогенезе развития у детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами являются дефицитные показатели содержания бифидобактерий, появление штаммов *Escherichia coli* с измененными свойствами и увеличение микробной плотности доминирующих видов условно-патогенных бактерий — *Klebsiella spp.* и *Staphylococcus aureus*. Клебсиеллы обладают способностью к формированию биопленочных сообществ. Персистенция последних имеет значение для сохранения и длительного существования ассоциативного патомикробиоценоза, усугубляющего дисфункции кишечника.

Микроорганизмы могут играть значительную роль в патогенезе билиарных заболеваний — развитии желчнокаменной болезни, аутоиммунной холангиопатии и билиарного канцерогенеза. Более того, тесная связь между микробиомами желчевыводящих путей, печени и поджелудочной железы, могут выявить скрытое влияние на развитие болезней этих органов.

В целом, грамотрицательные бактерии показывают более высокую резистентность к желчи, чем у грамположительных. В частности, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* и некоторые виды *Helicobacter* обладают невероятной устойчивостью к высоким концентрациям желчных кислот. Колонизировать желчь демонстрируют такие грамположительные возбудители, как *Enterococcus faecalis*, *Listeria spp.* и *Clostridia*. Бактерии проникают в билиарную систему в основном восходящим маршрутом из кишечника. Дуоденальный рефлюкс, прерывистая или неполная обструкция оттока желчи при холедохолитиазе увеличивают этот процесс. Кроме того, бактерии могут попасть в желчные протоки гематогенным путем: через портальную венозную систему или системный кровоток при bacterиeмии [23].

В исследованиях кишечной микробиоты и ее метаболитов подтверждена связь развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), стеатоза печени при недостаточном питании (квасиоркоре и недостаточности микронутриентов) с дисбиозом кишечника, повышением проницаемости кишечного барьера, эндотоксемией и хроническим воспалением, что легло в основу понятия оси «кишка — печень». Изменения спектра кишечных метаболитов, соотношения первичных и вторичных желчных кислот, повышение проницаемости кишечного барьера,

продуктов окисления оказались аналогичными при ожирении и гипотрофии, что позволило выдвинуть общую стратегию профилактики и лечения НАЖБП при недостаточном и избыточном питании [24]. С учетом важной роли специфических изменений состава и функции микробиоты кишечника в патогенезе острой декомпенсации цирроза печени, концепция о возможности ее модуляции стала одной из приоритетных в современной гепатологии.

Установлено влияние нарушений микробиоты в развитии сенсорно-моторной дисфункции кишечника и функциональных патологических состояний. Изменения полостной микробиоты кишечника приводят к системному нарушению пропульсивной функции желудочно-кишечного тракта. Избыточный бактериальный рост, развивающийся у пациентов с дуоденостазом обусловлен, как правило, недостаточностью илеоцекального клапана. У больных с синдромом раздраженной кишки увеличены количественные показатели семейств *Enterobacteriaceae* (тип *Proteobacteria*), *Lactobacillaceae* и рода *Bacteroides* по сравнению с контролем, тогда как некультивируемые *Clostridiales I*, род *Faecalibacterium* (включая *Faecalibacterium prausnitzii*) и род *Bifidobacterium* были снижены. Разнообразие микробиоты также в основном было снижено у больных с синдромом раздраженной кишки [25].

Helicobacter pylori (HP) и микробиота. Исследователи большое внимание уделяют изучению взаимосвязи HP с другой микробиотой в контексте этиологии хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, изменения микробиоты желудка в результате эрадикационной терапии. Хотя особо ценных находок с точки зрения влияния на течение хеликобактер-ассоциированных заболеваний пока нет. Полученные данные о роли микробиоценоза включены в согласительные документы Маастрихт-V и -VI [26].

Состав микробиома желудка связан с уникальной экологической нишей и преобладанием *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Streptococcus* в качестве наиболее доминирующего рода. Конечно, HP существенно изменяет состав хорошо адаптированного «нише-специфического» микробиологического сообщества. Но изменение состава микробиома желудка ассоциировано не только с инфицированием HP, но и с модуляцией кислотной продукции как под воздействием антисекреторных средств, так и в результате прогрессирования хронического гастрита на всех этапах каскада Correa.

Широкое применение антибактериальной терапии в процессе эрадикации HP оказывает долгосрочное влияние на кишечную микробиоту, значительно расширило и разнообразило экспрессию генов устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Изменение микробиоты, вызванное макролидами, ассоциировано с повышенным риском развития бронхиальной астмы и увеличения массы тела. Изменения микробиоты у детей сохраняются спустя месяцы после тройной или квадротерапии, при этом полная «перезагрузка» состава микробиоты в сторону «исходного» состава маловероятна. Повторное применение антибиотиков является важным фактором риска развития болезни Крона у детей.

Проводятся всесторонние исследования микробиоты кишечника при различных заболеваниях. Так, картирование микробиома кишечника в раннем возрасте у новорожденных с критическими врожденными поро-

ками сердца для оценки метаболического и иммунологического звена здоровья пациентов позволило выявить ряд диагностических маркеров [27]. Можно привести примеры и других перспективных наблюдений.

Коррекция микробиоты

Поскольку аномалии в структуре микробиома ассоциируют с широким спектром заболеваний, оптимизация его формирования и оздоровления в раннем возрасте является чрезвычайно важным фактором в улучшении здоровья детей и взрослых.

Лечебные подходы к коррекции выявленных нарушений: применение длительной диетической коррекции с целью изменения энтеротипа микробиоты, назначение про-, пребиотиков, антибактериальной терапии и фекальной трансплантации. Выбор определяется выраженностью выявленных нарушений.

Естественное вскармливание. По сути, нутриентный состав грудного молока сам способен сформировать оптимальный состав кишечной микробиоты у младенца. Поддерживать нормальный состав микробиоты помогают пребиотические олигосахариды (НМО), содержащиеся в грудном молоке. НМО представляют собой сложные сахара с уникальным структурным разнообразием, которые не перевариваются кишечником младенцев. Выступая в качестве пребиотиков, полезные функции олигосахаридов реализуются прямым или косвенным взаимодействием с микробиотой кишечника за счет поддержки роста полезных бактерий, антипатогенных эффектов и модуляции реакции кишечных эпителиальных клеток [28].

В настоящее время НМО синтезированы искусственным путем и включают как добавки в состав смесей для младенцев, которых нельзя кормить грудным молоком, чтобы поддержать их рост и обеспечить защиту от различных заболеваний. Даже пищевую ценность грудного молока и продуктов питания для детей раннего возраста оценивают по содержанию НМО — третьего по распространенности компонента человеческого молока после лактозы и липидов.

В консенсусе Маастрихт VI подчеркнуто, что ряд пробиотиков оказывают положительное влияние на эрадикацию НР за счет уменьшения побочных эффектов, связанных с применением антибиотиков. Кроме того, некоторые штаммы пробиотиков ингибируют НР несколькими путями, включая выработку антимикробных веществ или конкуренцию с НР за колонизацию и выживание. Положительные результаты показаны для определенных штаммов *Lactobacillus*, бифидобактерий и *S. Boulardii*. Эффект использования пробиотических штаммов, наблюдаемый в Китае лучше, чем наблюдаемый в других странах [29].

Пробиотики. Условие сохранения живых функционально активных бактерий не всегда достижимо. Создание новых «лечебных» штаммов пробиотических бактерий, при котором выживает сильнейший — опасный путь. Лучше использовать неживые бактериальные клетки или парaproбиотики — постбиотики/метабиотики. Парaproбиотики как компоненты микробных клеток или их метаболиты по воздействию на иммунную систему и кишечный

барьер мало уступают эффекту пробиотиков, но отличаются лучшей сохранностью и безопасностью. Перспективным считается применение пробиотиков в комплексе с пребиотиками (синбиотики). Надо понимать, что любое свойство пробиотика может быть улучшено с помощью генной инженерии для приспособления к новым целям.

Пробиотики активно используются у детей при лечении рото- и норовирусной кишечных инфекций. Доказана эффективность пробиотиков для предотвращения или сокращения длительности острой диареи, диареи путешественников и др. Одним из наиболее изученных пробиотиков является *Bifidobacterium Lactis*, известный как Bb12, часто сочетают с *Lactobacillus acidophilus* LA-05. Используют биопрепараты, в состав которых входит *Bifidobacterium. B. breve* BR03, *Lactobacillus rhamnosus* GG в комбинации с другими пробиотическими штаммами.

Осторожный оптимизм. Исследования последних лет развеяли стойкий «миф» о ценности классических пробиотиков, основанный на влиянии живых пробиотических бактерий в препарате. Ведь до толстой кишки доходит ничтожный процент от употребленных *per os* живых микробов. Часто пробиотические клетки обладают бионесовместимостью, вступают в антагонистические взаимоотношения с аутоштаммами микробиома пациента. При повышенных дозировках пробиотики способны инициировать транслокацию кишечной микробиоты в брюшную полость с развитием инфекционных осложнений. Пробиотикотерапию ограничивают в период новорожденности. Особенно это касается препаратов, не разрешенных для этого возраста, что грозит потенциальной опасностью развития некротизирующего энтероколита.

С научной точки зрения эффективность одно-временного приема пробиотиков и антибиотиков является спорной и не доказанной. Неверно само утверждение, что пробиотики могут быть антибиотикоустойчивыми.

Пребиотики. Если широкое использование пробиотиков вызывает большие сомнения у определенной части консервативно настроенности педиатров, то селективное стимулирование роста полезных микроорганизмов кишечника позиционируется как эффективное средство коррекции микробиоты при отсутствии отрицательных воздействий. Пребиотики добавляют в детские смеси. Однако эффекты от применения пребиотиков выходят за рамки влияния на кишечную микробиоту. Результаты клинических наблюдений доказывают влияние пребиотиков на иммунитет и снижение риска развития аллергии, а подтверждение концепции о связи головного мозга и кишечника в весомой мере определяет пребиотики как «психобиотики». Пребиотики не инактивируются антибиотиками, это не живые клетки.

Помимо пребиотиков, отметим довольно широкое и эффективное применение мета- и синбиотиков в педиатрии. Некоторые метаболитные пробиотики можно назначать с 6 месяцев жизни, и они практически не имеют противопоказаний. Говоря о преимуществах метабиотиков в сравнении с пробиотиками на основе живых организмов, следует назвать смесь лизоцима, каталазы, полипептидов, пептидогликана, некоторых аминокислот, полисахаридов, изолированных из культуральной жидкости *B. subtilis*, сорбента цеолита и пребиотического компонента. В рамках импортозамещения большие надежды возлагаются на наших флагманов производства, таких как ЗАО «Партнер», НПО «Бифилайф», «Вектор-Биалгам», «Био-Веста», а также Всероссийский НИИ молочной промышленности (Москва).

Трансплантация фекальной микрофлоры. Способ коррекции состава микробиоты прежде всего при инфекции, вызванной *Clostridium difficile*. Трансплантационный материал вводят в инкапсулированной форме перорально или через колоноскоп. Функция микробиоты кишечника восстанавливается уже через 24 ч после введения. Ведущие механизмы реализации фекальной трансплантации: прямая конкуренция здоровой микробиоты против патогенов, восстановление кишечного барьера и метаболизма желчных кислот, стимуляция неспецифических механизмов иммунной системы

хозяина, выработка антимикробных веществ против *Clostridium difficile* [30].

Положительный терапевтический потенциал трансплантации фекальных масс показан в отношении таких заболеваний как язвенный колит, болезнь Крона, *C. difficile*-ассоциированный колит, метаболические и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет 2. Эффективность эндоскопического перорального метода проведения трансплантации выше, чем при ректальном введении или использования лиофилизированного материала в капсулах [31]. Весьма обнадеживает отечественный положительный опыт трансплантации фекальной микрофлоры у детей с кишечной формой острой реакции «трансплантат против хозяина», для снижения массы тела и улучшения показателей гликемии при сахарном диабете 2.

Пероральное введение вагинальных микробов матери при рождении для восстановления развития микробиома кишечника у детей, рожденных путем кесарева сечения, не изменяет дальнейшее развитие кишечного микробиома у младенцев. Ограниченная колонизация материнских вагинальных штаммов предполагает, что другие материнские источники, такие как перианальная область, могут играть большую роль в обсеменении кишечного микробиома новорожденного.

Фармакомикробиомика

Речь об индивидуальном тестировании микробиома и разработка фармакомикробиомических стандартов использования лекарственных средств (ЛС), по крайней мере для ведущих препаратов как варианты персонализированной медицины. Не исключено, что оценка взаимодействия ЛС с микробиомом может стать стандартной процедурой в рамках разработки новых препаратов и их клинических исследований. В научно-медицинской практике отрабатываются многочисленные экспозиционно-ориентированные проекты (exposome-focused projects), касающиеся изучения сложного взаимодействия микробиома, окружающей среды и генетики для профилактики аллергических и респираторных заболеваний.

Высокоперспективным подходом является разработка *таргетной доставки* лекарств, активирующих микроорганизмами толстой кишки. Местная доставка терапевтических средств (аминосалицилатов, глюкокортикоидов, биопрепаратов) с использованием систем с биоразлагаемым полисахаридным

покрытием имеет большие перспективы для доставки лекарств к слизистой ткани в области язвы при воспалительных заболеваниях кишечника. Разработано до 30 модификаций микробиом-разлагаемых капсул, с использованием пектина, гуаровой камеди, декстранов, инулина, ксилана и др. и полтора десятка микробиом-активирующихся пролекарств для лечения синдрома раздраженной кишки, где в качестве носителя использованы сахара, аминокислоты и т.д.

Первое проспективное исследование влияния микробиоты и метаболитов кишечника человека на реакцию ингибиторов иммунных контрольных точек (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб) у больных с метастатической меланомой показывает, что специфическая микробиота кишечника, поддерживающая высокий уровень анакардовой кислоты, дополнительно способствует регрессу меланомы. Кроме того, бактериальные таксоны могут быть мишенями для ЛС при патологии желудочно-кишечного тракта, заболеваниях почек, включая острое повреждение почек [32].

Вопросы профилактики

Всегда в центре внимания. Как поддерживать «здоровый» состав микробиоты наиболее естественным путем? Этому способствуют диетические приемы и регулярные физические упражнения.

Практические советы по восстановлению и сохранению здоровой микробиоты кишечника у детей с точки зрения *питания*:

— употребление больше клетчатки, предпочтительны разнообразные сезонные фрукты и овощи (артишоки, лук, чеснок и др.);

— употребление пищи и напитков с высоким уровнем полифенолов, которые содержатся в орехах, семенах, ягодах, оливковом масле, кофе и зеленом чае;

- регулярное употребление ферментированных продуктов, содержащих живые микробы (кефир, ацидофилин, ряженка, йогурт, молочные сыры);
- избегать искусственных подсластителей (аспартам/E951, сахарин/ E954, сукралоза /E955);
- соблюдение интервалов между приемами пищи способствует сохранению суточного ритма активности кишечной микробиоты.

Тонкости лечебного питания. В клинических условиях используется положительное влияние препаратов короткоцепочечных жирных кислот или диета с низким ферментируемым олигосахаридом, дисахаридом, моносахаридом и полиолом (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols, FODMAP) — основа стратегии лечения синдрома раздраженной кишки и других заболеваний желудочно-кишечного тракта. Существуют три этапа «вхождения» в диету: ограничение FODMAP-содержащих продуктов, введение диеты, персонализация диеты. Каждый из этапов предполагает постоянный контроль гастроэнтеролога и обучение пациента с синдромом раздраженной кишки, а в педиатрической практике — родителей.

Обследование микробиома у детей, занимающихся спортом, позволили сделать важный практический вывод: бактерии, населяющие организм ребенка, «ответственны» за его выносливость, быстрое восстановление. Определенный вид активности (бег, гребля и др.) формирует конкретную микробиоту [33]. В процессе физических нагрузок

у детей выявляют больше бактерий, умеющих перерабатывать молочную кислоту, углеводы и клетчатку, что помогает преодолевать возрастающие нагрузки. Благоприятно воздействуют на состав кишечной микробиоты неинтенсивные аэробные нагрузки, что подтверждает пользу регулярных физических упражнений.

В связи с COVID-19 и методами борьбы с пандемией (гигиенические пособия, меры физической изоляции, транспортные барьеры, антибиотикотерапия и т. д.) возникли широкие и потенциально долгосрочные последствия для человеческого микробиома по всей планете. В научной литературе представлены многочисленные исследования применения пробиотиков, синбиотиков в комплексной терапии пациентов с COVID-19. Наиболее интересно выглядят результаты применения псиллиума, действие которого реализуется как через его сорбционные, цитопротективные и противовоспалительные свойства при вирусном поражении желудочно-кишечного тракта, так и через стимуляцию собственной полезной микробиоты кишечника. Отмечено, что прием препарата Закофальк приводит к существенному росту собственной бутират-продуцирующей микробиоты (*Faecalibacterium prausnitzii*) и подавлению роста условно-патогенной флоры с провоспалительной активностью, а также снижению риска развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника [34].

Заключение

Кишечная микробиота активно влияет на все процессы жизнедеятельности макроорганизма. Качество микробной колонизации кишки новорожденного первоначально зависит от состава микробиоты кишечника матери, состоятельности плацентарного барьера, контаминации патогенными микроорганизмами околоплодных вод, способа родоразрешения (новорожденный контактирует с микробиотой влагалища при естественных родах, материнской кожи, медперсонала при оперативных родах), вида вскармливания.

Микробиота кишечника взаимодействует с различными частями тела, формируя гомеостаз, обеспечиваются процессы саногенеза и профилактики множества патологических состояний. Аномалии в структуре кишечной микробиоты участвуют в патогенезе многих местных и системных заболеваний. В медицинской микробной экологии энергично разрабатывают такие научные направления как: микробиота и ожирение / интеллект / поведение; микробы и биополитика. Термин «дисбактериозный психотип» характеризует человека вспыльчивого, агрессивного и весьма обидчивого.

Изучение микробиома кишечника и возможность его коррекции требует развития новых медицинских технологий. Это касается не только общих принципов лечения заболеваний, но и переход к персонализированной медицине на основе достижений фармакомикробиотики. Ближайшая цель — выделение локусов/микробных медиаторов

влияния микробиома на здоровье и болезнь человека, целевых генетических детерминант.

Опыт по трансплантации фекальной микрофлоры показывает, что многие виды бактерий легко приживаются только у гнотобионтов (полностью безмикробные животные), а состав микробиоты определяется не хозяином, а коммуникативными связями бактерий между собой. Отсюда следует важный, хоть и парадоксальный вывод: направленная элиминация нежелательных видов может решаться практически теми же средствами, что и интродукция бактерий, то есть путем изучения механизмов эволюционно сложившихся коммуникативных связей бактерий и разработки средств воздействия на них.

Микрорепедиатрия получила дополнительный аргумент пользы длительного грудного вскармливания. Активно применяя обогащение смесей комплексами нутриентов (нуклеотиды, докозагексаеновая кислота, лютеин, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты) с доказанными положительными эффектами в отношении улучшения когнитивных функций и здоровья детей, а также про- и пребиотиками, улучшающими состав кишечной микробиоты и способными предупреждать формирование функциональных расстройств пищеварения. Анализ микробиома ребенка, микробиома грудного молока матери должны стать основой превентивной диагностической практики в педиатрии.

Литература | References

- Nikolaeva I. V., Tsaregorodtsev A. D., Shaikhieva G. S. Formation of the intestinal microbiota in children and the factors that influence this process. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2018; 63(3): 13–18. (in Russ) doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18.
Николаева И. В., Царегородцев А. Д., Шайхиева Г. С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. *Рос. вестник перинатол. и педиатрии.* 2018; 63(3): 13–18. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18.
- Kharitonova L. A., Grigoriev K. I., Papysheva O. V., Borzakova S. N. Microbiota and child health: objectives of medical practice. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2022; 67(1): 5–13. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-5-13.
Харитонов Л. А., Григорьев К. И., Папышева О. В., Борзакова С. Н. Микробиота и здоровье ребенка: задачи медицинской практики. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022; 67(1): 5–13. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-5-13.
- Saeed N. K., Al-Beltagi M., Bediwy A. S., El-Sawaf Y., Toema O. Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications. *World J Gastroenterol.* 2022; 28(18): 1875–1901. doi: 10.3748/wjg.v28.i18.1875.
- Stiemsma L. T., Michels K. B. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatrics.* 2018; 141(4): e20172437. doi: 10.1542/peds.2017-2437.
- Rosenberg E., Zilber-Rosenberg I. The Hologenome Concept of Evolution: Medical Implications. *Rambam Maimonides Med. J.* 2019 Jan; 10(1): e0005. doi: 10.5041/RMMJ.10359.
- Zeevi D., Korem T., Godneva A., Bar N., Kurilshikov A., Lotan-Pompan M., Weinberger A., Fu J., Wijmenga C., Zhernakova A., Segal E. Structural variation in the gut microbiome associates with host health. *Nature.* 2019; 27 March. vol. 568: 43–48. doi: 10.1038/s41586-019-1065-y.
- Yudina Yu. V., Korsunsky A. A., Aminova A. I., Abdullaeva G. D., Prodeus A. P. Gut microbiota as a separate body system. *Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2019; 8(4–5): 36–43. (in Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2019804-05136.
Юдина Ю. В., Корсунский А. А., Аминова А. И., Абдуллаева Г. Д., Продеус А. П. Микробиота кишечника как отдельная система организма. *Доказательная гастроэнтерология.* 2019; 8(4–5): 36–43. doi: 10.17116/dokgastro2019804-05136.
- Belyaeva I., Bombardirova E. P., Mitish M. D., Potekhina T. V., Kharitonova N. L. Ontogenesis and dysontogenesis of the intestinal microbiota in young children: a trigger mechanism for childhood health disorders. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2017; 16(1): 29–38. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v16i1.1692.
Беляева И. Л., Бомбардинова Е. П., Митиш М. Д., Потехина Т. В., Харитонов Н. Л. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16(1): 29–38. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1692.
- Volodin N. N., Belyaeva I. A., Namazova-Baranova L. S., Baranov A. A., Bombardirova E. P. Challenges of the present and prospects for introducing the achievements of fundamental sciences into practical neonatology. *Pediatric J n. a. G. N. Speransky.* 2020; 99(1): 8–17. (In Russ.)
Володин Н. Н., Беляева И. А., Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А., Бомбардинова Е. П. Вызовы современности и перспективы внедрения достижений фундаментальных наук в практическую неонатологию. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2020; 99(1): 8–17.
- Jakobsson H. E., Abrahamsson Th. 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(4): 559–66. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249.
- Busi S. B., de Nies L., Habier J. et al. Persistence of birth mode-dependent effects on gut microbiome composition, immune system stimulation and antimicrobial resistance during the first year of life. *ISME Commun.* 2021; 26; 1(1): 8. doi: 10.1038/s43705-021-00003-5.
- Almeida A., Mitchell A. L., Boland M., Forster S. C., Gloor G. B., Tarkowska A., Lawley T. D., Finn R. D. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature.* 2019; 568(7753): 499–504. doi: 10.1038/s41586-019-0965-1.
- Nikitin M. P. Non-complementary strand commutation as a fundamental alternative for information processing by DNA and gene regulation. *Nature Chemistry.* 2023; vol. 15: 70–82. doi: 10.1038/s41557-022-01111-y.
- Khryanin A. A., Osipenko M. F., Nemchaninova O. B., Pozdnyakova O. N., Reshetnikova T. B., Evstropov A. N. Strategies for restoring the intestinal mucosal barrier. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021; 190(6): 88–95. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-88-95.
Хрянин А. А., Осипенко М. Ф., Немчанинова О. Б., Позднякова О. Н., Решетникова Т. Б., Евстропов А. Н. Стратегии восстановления слизистого барьера кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021; 190(6): 88–95. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-88-95.
- Martinez-Medina J. N., Flores-Lopez R., López-Contreras B. E. et al. Effect of Gut Microbial Enterotypes on the Association between Habitual Dietary Fiber Intake and Insulin Resistance Markers in Mexican Children and Adults. *Nutrients.* 2021, 13(11): 3892. doi: 10.3390/nu13113892.
- Moor K., Diard M., Sellin M. E. et al. High-avidity IgA protects the intestine by enchainning growing bacteria. *Nature.* 2017; 544(7651): 498–502. doi: 10.1038/nature22058.
- Grigoriev K. I., Kharitonova L. A., Grigoriev A. I. Increasing the body's reactivity by drug and non-drug means in pediatrics. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021; 185(1): 155–165. (in Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-155-165.
Григорьев К. И., Харитонов Л. А., Григорьев А. И. Повышение реактивности организма медикаментозными и немедикаментозными средствами в педиатрии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021; 185(1): 155–165. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-155-165.
- Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Jan; 19(1): 55–71. doi: 10.1038/s41579-020-0433-9.
- Mazankova L. N., Rybalchenko O. V., Nikolaeva I. V. Microdysbiosis and endogenous infections: guideline for physicians. Moscow. GEOTAR-Media Publ., 2018, 336 P. (In Russ.)
Мазанкова Л. Н., Рыбальченко О. В., Николаева И. В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 336 с.

20. Li X., Yu D., Wang Y., Yuan H., Ning X., Rui B., Lei Z., Yuan J., Yan J., Li M. The Intestinal Dysbiosis of Mothers with Gestational Diabetes Mellitus and Its Impact on the Gut Microbiota of Their Newborns. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2021; Sep 22: 3044534. doi: 10.1155/2021/3044534.
21. Catanzaro J.R., Strauss J.D., Bielecka A. et al. IgA-deficient humans exhibit gut microbiota dysbiosis despite secretion of compensatory Ig M. *Scientific Reports.* 2019;9:13574–10. doi: 10.1038/s41598-019-49923-2.
22. Qudeimat M.A., Alyahya A., Karched M., Behbehani J., Salako N. O. Dental plaque microbiota profiles of children with caries-free and caries-active dentition. *J Dent.* 2021;104:103539. doi: 10.1016/j.jdent.2020.103539.
23. Nicoletti A., Ponziani F.R., Nardella E., Ianiro G., Gasbarruni A., Dal Verme L. Z. Biliary tract microbiota: a new kid on the block of liver diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Mar; 24: 2750–2775 doi: 10.26355/eurrev_202003_20548.
24. Kornienko E.A. Gut-liver axis in overnutrition and malnutrition in children. *Pediatrics J n. a. G. N. Speransky.* 2022; 101 (6): 98–107. (in Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-98-107.
Корниенко Е. А. Ось «кишка — печень» при избыточном и недостаточном питании у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2022; 101 (6): 98–107. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-98-107.
25. Pittayanon R., Lau J. T., Yuan Y., Leontiadis G. I., Tse F., Surette M., Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome. A Systematic Review. *Gastroenterology.* 2019; 157(1): 97–108. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.049.
26. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;(71):1724–1762. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
27. Huang Y., Lu W., Zeng M. et al. Mapping the early life gut microbiome in neonates with critical congenital heart disease: multiomics insights and implications for host metabolic and immunological health. *Microbiome.* 2022; vol. 10, Article number: 245. doi: 10.1186/s40168-022-01437-2.
28. Barnett D.J.M., Endika M. F., Klostermann C. E., Gu F., Thijs C., Nauta A., Schols H. A., Smidt H., Arts I. C.W., Penders J. Human milk oligosaccharides, antimicrobial drugs, and the gut microbiota of term neonates: observations from the KOALA birth cohort study. *Gut Microbes.* 2023 Jan-Dec;15(1):2164152. doi: 10.1080/19490976.2022.2164152.
29. Qu P., Liu X., Xia X., Xie X., Saccharomyces boulardii Allows Partial Patients to Avoid Reusing Bismuth Quadruple for *Helicobacter pylori* Rescue Therapy: A Single-Center Randomized Controlled Study. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022 July 08, Vol.12. doi: 10.3389/fcimb.2022.903002.
30. Shcherbakov P.L., Belova N. D., Generozov E. V., Zhgun E. S. et al. The use of fecal transplantation in the treatment of diseases of the digestive tract (first clinical experience). *Doctor.Ru.* 2019;3 (158): 40–46. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46.
Щербakov П. Л., Белова Н. Д., Генерозов Э. В., Жгун Е. С. и др. Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт). *Доктор.Ру.* 2019;3 (158):40–46. doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46.
31. Wilson B. C., Butler É. M., Grigg C. P. et al. Oral administration of maternal vaginal microbes at birth to restore gut microbiome development in infants born by caesarean section: A pilot randomised placebo-controlled trial. *EBioMedicine.* 2021; Jul;69:103443. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103443.
32. Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55–71. doi: 10.1038/s41579-020-0433-9.
33. O'Donovan C.M., Madigan S. M., Garcia-Perez I., Rankin A., O'Sullivan O., Cotter P. D. Distinct microbiome composition and metabolome exists across subgroups of elite Irish athletes. *J Sci Med Sport.* 2020; 23(1): 63–68. doi: 10.1016/j.jsams.2019.08.290.
34. Akhmedov V.A. Correction of disorders of the intestinal microbial composition as a potential link in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2022;94(2):277–282. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.02.201388.
Ахмедов В. А. Коррекция нарушений микробного состава кишечника как потенциальное звено в комплексной терапии пациентов с COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(2):277–282. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201388.