

www.pravo.gov.ru/ (Date of access October, 10, 2021)

3. Портал для медицинских и фармацевтических работников «ONCOLOGY.ru» [Электронный ресурс]. - URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/ (Даты обращения 14 января 2021-20 сентября 2021)

Website for medical and pharmaceutical workers "ONCOLOGY.ru" [Electronic resource]. - URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/. (Dates of access January, 14, 2021 – September, 20, 2021)

4. Различия между республиками, расположенными в Сибири, и Россией в целом в заболеваемости раком шейки матки и смертности от него в период с 2007 по 2019 г. / И.В. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. - № 1(73). – С. 50-54. doi: 10.25789/YMJ.2021.73.14

Disparities of cervical cancer incidence and mortality in the republics located in Siberia and all over Russia in the period from 2007 to 2019 / Yakut medical journal. – 2021. - № 1(73). – P. 50-54. – doi: 10.25789/YMJ.2021.73.14

5. Российская газета - Федеральный выпуск № 155(8209). Федеральный закон от 13 июля 2020 г. N 193-ФЗ "О государственной поддержке предпринимательской деятельности в Арктической зоне Российской Федерации" [Электронный ресурс]. - URL: <https://rg.ru/2020/07/16/193-fz-ob-arkticheskoy-zone-dok.html> (Дата обращения 20 сентября 2021)

Russian newspaper - Federal issue No. 155 (8209). Federal Law of July 13, 2020, N 193-FZ "On state support for entrepreneurial activity in the Arctic zone of the Russian Federation" [Electronic resource]. - URL: <https://rg.ru/2020/07/16/193-fz-ob-arkticheskoy-zone-dok.html> (Date of access September, 20, 2021)

Centers for Disease Control and Prevention [Electronic resource]. - URL: <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-vaccine-young-women.htm> (Date of access September, 14, 2021)

6. Government of Canada [Electronic resource]. - URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-recommended-human-papillomavirus-vaccine-immunization-schedule.html> (Date of access September, 14, 2021)

html (Date of access September, 14, 2021)

7. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation / Saslow D. [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2020. - № 70. – P. 274- 273. - doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21616>

8. World Health Organization. [Electronic resource]. - URL: <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/73rd-world-health-assembly-decisions> (Date of access September, 01, 2021)

9. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. [Electronic resource]. - URL: <https://gco.iarc.fr/today/home> (Date of access, October, 10, 2021)

10. World Health Organization. Regional Office for Europe. [Electronic resource]. - URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/news/news/2017/07/collaboration-among-immunization-programmes-aims-to-bring-europe-closer-to-stopping-hpv> (Date of access October, 10, 2021)

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.25

УДК 616-053.2(571.56)

М.С. Саввина, Т.Е. Бурцева, А.А. Мунхалов

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ У ДЕТЕЙ

Представлен обзор литературы по исследованиям микрофлоры кишечника у детей. Исследования, проведенные в течение последних лет, доказывают важность влияния микробиома кишечника на здоровье детей. Приведены современные представления о микробиоме кишечника. Дана краткая характеристика состава микрофлоры кишечника и его воздействие на здоровье ребенка.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, микробиом кишечника, микроб.

A review of the literature on studies of the intestinal microflora in children is presented. The research for recent years has demonstrated the importance of the impact of the gut microbiome on children's health. The current understanding of the intestinal microbiome is introduced. A brief description of the composition of the intestinal microflora and its impact on the health of the child is given.

Keywords: microflora intestine, microbiome intestine, microbe.

Введение. В настоящее время во всем мире подробно изучают микробиоту кишечника, так как доказано значительное влияние состояния микрофлоры кишечника на здоровье детей, в частности возникновение различных патологических состояний при его нарушении – дисбиозе.

В данном обзоре приведены результаты российских и зарубежных исследований о состоянии микробиома кишечника у детей раннего возраста.

Современные представления о микробиоте кишечника появились несколько лет назад в связи с появле-

нием молекулярно-генетических методов исследования, которые позволили получить новую информацию о составе интестинальной микробиоты у людей разных возрастов. Большой интерес вызывает формирование микробиоты кишечника у детей, особенно в раннем возрасте. В частности это вызвано изменением представления о микробиоценозе различных биотопов организма и появлением ранее не изученных видов бактерий [3,5,10].

В кишечнике живут около тысячи видов микроорганизмов, 90% из них – анаэробы [1,2,11,24,25,26].

По данным Национального института здоровья США (National Institute of Health, NIH), только 10% клеток, входящих в состав человеческого организма, являются собственными человеческими клетками, а остальные 90% принадлежат бактериям, населяющим различ-

ные биотопы человека [3,4,15,16].

Как известно, кишечник – самый большой «иммунный орган» человека, там находятся 80% иммунокомпетентных клеток. На формирование микробиоты кишечника влияет ряд факторов, такие как срок гестации, способ родоразрешения, вид вскармливания. Неблагоприятные факторы, такие как осложненное течение беременности, нарушение эндозоологии у матери, изменение сроков гестации, оперативное родоразрешение, позднее прикладывание к груди, искусственное вскармливание, антибиотикотерапия, также имеют большое влияние, особенно на ранних этапах онтогенеза [2,16,19,28,29].

В результате многих исследований появились данные, свидетельствующие о том, что микробная колонизация быстро расширяется после рождения и состав микробиома особенно сильно варьируется

САВВИНА Майя Семеновна – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, may_savvina@mail.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с. -руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **МУНХАЛОВ Алексей Андреевич** – студент ИЗФир СВФУ им. М.К. Аммосова.

в раннем детском возрасте. Было обнаружено, что микробиом в младенческом возрасте содержит вагинальные, кожные, оральные и фекальные штаммы матери, при этом микробиом кишечника ребенка имел наибольшее сходство с микробиомом кишечника матери к 4-му месяцу жизни [20,21,28,29].

В постнатальном периоде главное влияние на состав микробиоты кишечника оказывает способ вскармливания. Так, в грудном молоке содержится большое количество бактерий, при этом микробиота грудного молока формируется при проникновении микроорганизмов через лимфоидную ткань кишечника (энтерологический путь) либо путем эндоцитоза за счет повышения проницаемости слизистой кишечника во время родов. При грудном вскармливании преобладают бактерии – пробиотики, при искусственном вскармливании – энтеробактерии [2,12-14].

Считается, что грудное вскармливание защищает от развития многих заболеваний, в том числе ожирения, сахарного диабета, а также аутоиммунных заболеваний, таких как астма и аллергия. По мнению ряда авторов, механизм, посредством которого грудное молоко определяет предрасположенность ребенка к таким заболеваниям, может быть определен долгосрочным влиянием на микробиоту кишечника [6-8,22,24]. В частности, как единственный источник питания в первые 4-6 месяцев жизни состав грудного молока или смеси определяет доступность питательных веществ для кишечной микробиоты у младенца и может оказывать селективное влияние. Ключевым отличием грудного молока от искусственных смесей является наличие пребиотиков, олигосахаридов и антигенов, влияющих на бактериальную колонизацию. Грудное молоко содержит бифидобактерии, стрептококки, лактобактерии, которые непосредственно составляют микробиом кишечника ребенка. Однако существует большая изменчивость состава грудного молока в зависимости от состояния здоровья матери [27]. Состав грудного молока динамичен, меняется с течением времени, также может зависеть от пола ребенка или во время болезни. Предстоит определить, отвечает ли «основная» группа компонентов грудного молока за защитную функцию. Для недоношенных детей кормление грудным молоком смягчает некоторые негативные послед-

ствия, влияющие на формирование микробиома кишечника [26,27].

Исследования микробиоты детей раннего возраста были сосредоточены на количестве и разнообразии специфической бактериальной флоры. В одном из исследований было обнаружено, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, имеется большое количество бифидобактерий, а микробиом детей, питающихся смесью, был более разнообразным [9,12,13]. Другое исследование показало, что при естественном вскармливании в микробиоме кишечника у ребенка повышается количество актинобактерий и снижается количество протеобактерий, по сравнению с детьми, находящимися на искусственном вскармливании [14]. В проспективном исследовании дети с избыточным весом в возрасте 7 лет имели более низкое содержание бифидобактерий и более высокую колонизацию золотистого стафилококка в младенчестве, по сравнению с детьми с нормальным весом. Данным исследованием доказано, что полученные из грудного молока иммуноглобулины стимулируют иммунную функцию кишечника и состав кишечного микробиома, что дает дополнительные доказательства механизмам, связывающим грудное вскармливание с иммунзащитой. Также обнаружено, что в популяции, подверженной риску недоедания (недостаточному потреблению необходимых микроэлементов), более низкие уровни сialiлированных олигосахаридов в грудном молоке связаны с замедлением роста детей раннего возраста, а включение их в рацион лабораторных животных вызвало повышение массы тела. Это подтверждает ассоциацию роста и массы тела и микробиома кишечника [10,11].

По мнению многих авторов, требуется ряд дополнительных исследований, но уже полученные данные подчеркивают период раннего детства как критический период, когда микробный дисбиоз может привести к избыточному весу в дальнейшей жизни. Компоненты грудного молока формируют микробиом кишечника ребенка и могут обеспечить пожизненную защиту от ожирения и других метаболических заболеваний [16].

Недавние исследования показывают, что микробный перенос от матери к плоду уже происходит в утробе матери. Микробы были обнаружены в плаценте, амниотической жидкости,

мембране клеток плода, пуповинной крови и меконии [17].

Грудное вскармливание обеспечивает новорожденного собственной микробиотой, а также пребиотическими, иммунологическими и другими формирующими микробиоту соединениями, которые косвенно могут изменить состав колонизации у новорожденного. Поэтому разнообразный состав грудного молока можно рассматривать как селективный биофактор для достижения разнообразия микробиоты кишечника и, следовательно, как определяющий фактор состояния здоровья [21].

Рядом исследований доказано, что грудное молоко содержит 102-104 жизнеспособных бактерии на миллилитр, таким образом, может непосредственно влиять на установление неонатальной микробиоты [22]. Лактобациллы, стафилококки, энтерококки и бифидобактерии переносятся через грудное молоко [21]. Микробиота грудного молока также развивается в течение всего периода грудного вскармливания. Так, микробиота молозива имеет более высокое разнообразие, чем позднее грудное молоко [15]. В молозиве содержится большое количество стафилококков, молочнокислых бактерий и стрептококков [21]. Через месяц после рождения ребенка численность стафилококков резко снижается, в то время как молочнокислые бактерии по-прежнему многочисленны. Олигосахариды грудного молока являются структурно сложными сахарами, уникальными по составу. Они неперевариваемые, не обеспечивают энергией, а служат пребиотиками, которые являются субстратами для процессов ферментации кишечных микробов, индуцируя их рост и активность полезных бактерий [22]. Состав олигосахаридов грудного молока регулируется генетическим статусом секретора фукозилтрансферазы-2 и другими факторами, включая стадию лактации, здоровье матери и этническую принадлежность [4]. Кроме того, олигосахариды благоприятствуют росту бифидобактерий [4,22,23]. Созревание микробиоты грудного молока происходит параллельно с эволюцией микробиоты кишечника новорожденного [7].

Транслокация микробов, микробных нуклеиновых кислот и бактериальных липополисахаридов из кишечника в кровоток происходит регулярно [26]. По данным нескольких авторов, происхождение бактерий в грудном молоке ещё обсуждается.

Некоторые исследователи предполагают, что бактерии грудного молока происходят из материнской кожи, так как некоторые бактерии, которые содержатся в грудном молоке, присутствуют на взрослой коже [18,20]. Тем не менее большинство исследований предполагают, что транслокация материнских кишечных бактерий в молочную железу является основным путем. Дендритные клетки и макрофаги могут захватить живые комменсальные бактерии из просвета кишечника и перенести в брыжеечные лимфоузлы. Оттуда бактерии могут циркулировать в другие органы, в том числе в молочные железы [23]. Также способ родоразрешения может влиять на перенос бактерий в молочные железы. Этими же исследованиями доказано, что при кесаревом сечении микробиота грудного молока наиболее разнообразна, но содержит меньшее количество бифидобактерий [18,23].

Грудное молоко для развития микробиоты кишечника ребенка очень важно и является главным инструментом для развития иммунной системы.

Таким образом, обзор исследований, проведенных по данной тематике, показывает, что существуют значительные доказательства связи состава микробиома кишечника ребенка и грудного молока матери. Однако в настоящее время нет масштабных исследований о возможностях воздействия факторов грудного молока в формировании микробиоты кишечника ребенка. В дальнейшем наряду с определением динамики микробиома с течением времени существует необходимость в рандомизированных интервенционных исследованиях, в которых изучались бы способы регулирования формирования микробиоты детей раннего возраста и возможного последующего программирования иммунного ответа.

Литература

1. Баранов А.А. Профилактическая педиатрия – новые вызовы / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.Ю. Альбицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т.11, №2. – С. 7-10.
2. Баранов А.А. Preventive pediatrics – new challenges / Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Albitsky V.Y. // Issues of modern pediatrics. – 2012. – Vol.11, No. 2. – P. 7-10.
3. Кафарская Л.И. Особенности формирования микрофлоры у детей раннего возраста и пути ее коррекции с помощью пробиотиков / Л.И. Кафарская, М.Л. Шуникова, Б.А. Ефимов // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т.8. – №2. – С. 94-98.
4. Kafarskaya L.I. Features of microflora formation in young children and ways of its correction with the help of probiotics / Kafarskaya L.I., Shunikova M.L., Efimov B.A. // Pediatric pharmacology. – 2011. – Vol.8. – No. 2. – P. 94-98.
5. Николаева И.В. Кишечная микрофлора у здоровых детей раннего возраста / И.В. Николаева, В.А. Анохин, И.А. Айнутдинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т.54, №2. – С. 30-33.
6. Nikolaeva I.V. Intestinal microflora in healthy young children / Nikolaeva I.V., Anokhin V.A., Ainutdinova I.A. // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2009. – Vol.54, No. 2. – P. 30-33.
7. Якушин А.С. Кишечная микробиота: формирование в раннем возрасте, влияние на здоровье, способы коррекции / А.С. Якушин, С.Е. Украинцев, М.Ю. Денисов // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – №16(6). – С. 487-492.
8. Yakushin A.S. Intestinal microbiota: formation at an early age, impact on health, methods of correction / Yakushin A.S., Ukraintsev S.E., Denisov M.Yu. // Issues of modern pediatrics. – 2017. – №16(6). – P. 487-492.
9. Айечу-Мурозабал В. Diversity of human milk oligosaccharides and effects on early life immune development // V. Ayechu – Muruzabal, A.H. van Stigt, M. Mank [et al.] – 2018. – 6. – 239 p.
10. Azad M.B. Infant feeding and the developmental origins of chronic disease in the child cohort: role of human milk bioactives and gut microbiota // M.B. Azad. – Breastfeed Med. – 2019. – 14. – 22-24 p.
11. Best N. On the origin of species: factors shaping the establishment of infants gut microbiota / N. Best, M.W. Horne, P.H. Savelkoul [et al.] // Birth Defects Res C Embryo Today. – 2015. – 105:240. – 51 p.
12. Bridgman S.L. Fecal short-chain fatty acid variations by breastfeeding status in infants at 4 months: differences in relative versus absolute concentrations // S.L. Bridgman, M.B. Azad, C.J. Field [et al.] – 2017. – 4:11.
13. Chernikova D.A. Fetal exposures and perinatal influences on the stool microbiota of premature infants / D.A. Chernikova, D.C. Koestler, A.G. Hoen [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2016. – 29: 99-105 p.
14. David L.A. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome / L.A. David, C.F. Maurice, R.N. Carmody [et al.] // Nature. – 2014. – 505: 559-563 p.
15. Dror D.K. Overview of Nutrients in Human Milk // D.K. Dror, L.H. Allen. – 2018. – №9. – 278-294 p.
16. Forbes J.D. Association of exposure to formula in the hospital and subsequent infant feeding practices with gut microbiota and risk of overweight in the first year of life // J.D. Forbes, M.B. Azad, L. Vehling [et al.] – JAMA Pediatr. – 2018. – 172 p.
17. Gay M. Worldwide variation in human milk metabolome: Indicators of breast physiology and maternal lifestyle? // M. Gay, P. Koleva, C. Slupsky [et al.] – Nutrients. – 2018. – № 10. – 1151 p.
18. Gensollen T. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system / T. Gensollen, S.S. Iyer, D.L. Kasper // Science. – 2016. – 352:539 – 44 p.
19. Gomez-Gallego C. Human breast milk NMR metabolomic profile across specific geographical locations and its association with the milk microbiota // Nutrients. – 2018. – 10: 1355 p.
20. Lavin T. Investigating caesarean section birth as a risk factor for childhood overweight / T. Lavin, D.B. Preen // Child. Obes. – 2018. – 14: 131-138 p.
21. Li H. Impact of maternal intrapartum antibiotics on the initial oral microbiome of neonates // H. Li, B. Xiao, Y. Zhang [et al.] – J. Pediatr. Neonatal. – 2019. – № 60. – 654-661 p.
22. Miliku K. Human milk oligosaccharide profiles and food sensitization among infants in the child study // K. Miliki, B. Robertson, A.K. Sharma [et al.] – Allergy. – 2018. – 73: 2070. – 3 p.
23. Moossavi S. Composition and variation of the human milk microbiota are influenced by maternal and early-life factors // S. Moossavi, S. Sepehri, B. Robertson [et al.] – J. Cell. Host. Microbe. – 2019. – № 25. – 324-335 p.
24. Ho T.T.B. Dichotomous development of the gut microbiome in preterm infants / T.T.B. Ho, M.W. Groer, B.Kane [et al.] // Microbiome. – 2018. – 6:157 p.
25. Perez-Munoz M.E. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: Implications for research on the pioneer infant microbiome / M.E. Perez-Munoz, M.-C. Arrieta, A.E. Ramer-Tait, J. Walter // Microbiome. – 2017. – 5: 48 p.
26. Rosenbauer J. Early infant feeding and risk of type 1 diabetes mellitus – a nationwide population-based case-control study in preschool children // Diabetes Metab. Res.Rev. – 2018. – 24:211. – 222 p.
27. Sato Y. Maternal gut microbiota is associated with newborn anthropometrics in a sex-specific manner // Y. Sato, K. Sakurai, H. Tanabe [et al.] – J. Dev. Orig. Health Dis. – 2019. – № 10. – P. 659-666.
28. Sila S. Altered gut microbiota is present in newly diagnosed pediatric patients with inflammatory bowel disease / S. Sila, M. Jelic, I. Trivic [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2020. – № 70. – P. 495-502.
29. Tamburini S. The microbiome in early life: implications for health outcomes / S. Tamburini, N. Shen, H.C. Wu [et al.] // Nat. Med. – 2016. – 22:713 – 22 p.
30. Triantis V. Immunological effects of human milk oligosaccharides / V. Triantis, L. Bode, R.J.J. van Neerven // Front. Pediatr. 2018. – 6: 190 p.
31. Twigger A.-J. Expression of granulysin, perforin and granzymes in human milk over lactation and in the case of maternal infection // A.-J. Twigger, G. Kuffer, D. Geddes [et al.] – Nutrients. – 2018. – № 10. – 1230 p.
32. Unger S. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant / S. Unger, A. Stintzi, P. Shah [et al.] // Pediatr. Res. – 2015. – 77:205 – 213 p.
33. Yatsunenkov T. Human gut microbiome viewed across age and geography / T. Yatsunenkov, F.E. Rey, M.J. Manary [et al.] // Nature. – 2012. – 486. – P. 222-227.