

Антонова Елена Ивановна

д-р биол. наук, профессор, директор

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Зубова Наталья Михайловна

магистрант

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

DOI 10.31483/r-168023

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ КОЛОНИЗАЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НОВОРОЖДЕННЫХ

***Аннотация:** формирование кишечной микробиоты у новорожденных представляет собой сложный многофакторный процесс, оказывающий долгосрочное влияние на здоровье человека. В статье рассматриваются современные представления о временных рамках и механизмах первичной колонизации кишечника. Отдельное внимание уделено концепции «критических 1000 дней» и потенциалу персонализированных вмешательств для коррекции микробиоты.*

***Ключевые слова:** микробиота кишечника, новорожденный, способ родоразрешения, антибиотики, диета, внутриутробный микробиом.*

Перинатальный период – критически важный этап в развитии человека, в течение которого микробиом новорожденного, формируемый материнскими, экологическими и генетическими факторами, влияет на иммунные, метаболические и нейроразвивающие процессы [1].

Традиционно считалось, что желудочно-кишечный тракт человека при рождении является стерильным, а процесс колонизации запускается исключительно

во время родов и после рождения. Однако эта догма в последнее время оспаривается рядом исследований, обнаруживших микробную ДНК в тканях матки, включая плаценту, что предполагает возможную дородовую колонизацию. Независимо от времени начала, после рождения кишечник подвергается стремительной и обширной бактериальной колонизации. Микробиота кишечника строго индивидуальна и формируется на протяжении первых нескольких лет жизни, при этом ключевые жизненные события (болезни, диета, антибиотики, способ родовспоможения) вызывают хаотические сдвиги в ее составе. Первые 1000 дней жизни называют критическим периодом для формирования микробиоты, и, как следствие, здоровья организма [2], однако этот аспект остается недостаточно изученным.

Внутриутробная колонизация. Вопрос о существовании микробиома *in utero* (внутриутробный микробиом) остается открытым. С одной стороны, плацента и амниотическая жидкость традиционно считаются стерильными, а инфльтрация микроорганизмов расценивается как патология, повышающая риск преждевременных родов [3]. С другой стороны, некоторые исследования предполагают, что отдельные микроорганизмы могут проникать к плоду через гематогенный барьер или с восходящими путями нервных волокон уже в третьем триместре, формируя раннюю иммунную толерантность [4]. Доказано, что материнская микробиота кишечника изменяет метаболизм во время беременности, влияет на метаболиты плаценты и лактацию, тем самым опосредованно воздействуя на рост плода [5]. Существует ряд работ, в которых описано наличие микробной ДНК в плацентарной ткани, амниотической жидкости и меконии. Некоторые бактериальные клетки шейки матки могут проникать вместе со сперматозоидом во время оплодотворения и достигать яйцеклетки в момент оплодотворения, имплантации или раннего эмбрионального развития [6]. Вертикальное наследование (от родителей к потомству) выходит за рамки бактериома: новорожденного совместно колонизируют вирусы (виром), грибы (микобиом) и археи, участвуя в иммунном импринтинге [7].

Колонизация *in utero* имеет фундаментальное значение для определения долгосрочного здоровья, даже в постэмбриогенезе. Одним из основных действий бактериального воздействия внутриутробно является модуляция программирования иммунной и метаболической системы: примитивной иммунной системе необходимо взаимодействие с бактериями, чтобы научиться отличать «вредные» бактерии от «полезных».

Способ родов как ключевой фактор колонизации. Способ родоразрешения существенно определяет первичный пул микроорганизмов.

Вагинальные роды способствуют вертикальной передаче микробов из влагалища и кишечника матери, заселяя новорожденного «полезными» таксонами бактерий, такими как *Lactobacillus*, *Prevotella* и *Bacteroides*, которые критичны для развития иммунной системы. Приблизительно 50–60% микробиома младенца материнского происхождения [8].

Кесарево сечение (КС) приводит к колонизации бактериями, ассоциированными с кожей, такими как *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, с дефицитом *Bacteroides* и задержкой колонизации облигатными (строгие, анаэробные) группами бактерий. Если при вагинальных родах микробиота 72% детей напоминает материнскую, то при КС этот показатель снижается до 41%. Дополнительным повреждающим фактором выступает интранатальная антибиотикотерапия. Частичное восстановление микробиоты у детей с родоразрешением КС возможно с помощью вагинального сидинга (экспозиции вагинальным содержимым матери), однако долгосрочные последствия этого вмешательства остаются неясными [9].

Видовое различий бактерий, наблюдаемые у детей, рожденных вагинальными родами и КС, не ограничиваются лишь изменением состава – симбиотические отношения между микробиотой кишечника и хозяином регулируются и стабилизируются сложной метаболической, иммунной и нейроэндокринной сетью взаимодействий, опосредованные метаболитами, которые синтезируют бактерии. В свою очередь метаболиты проявляют плеiotропные эффекты, в том числе действуя как сигнальные молекулы в регуляции нейроиммунно-воспалительных

осей хозяина физиологически связывая кишечник с другими системами органов. Например, у детей, рожденных родоразрешением КС, наблюдается снижение колонизации иммунорегуляторными бактериями, что в значительной мере повышает риск развития астмы, ожирения и диабета 1 типа в более позднем возрасте [10].

Влияние типа вскармливания (диета) на микробиоту ребенка. Грудное вскармливание обеспечивает уникальную комбинацию питательных веществ, иммуноглобулинов (sIgA) и биоактивных компонентов. Олигосахариды грудного молока действуют как пребиотики, которые ферментируют преимущественно *Bifidobacterium* с образованием короткоцепочечных жирных кислот. У детей, которые на грудном вскармливании, количество *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* более чем в два раза выше, чем у детей на искусственном вскармливании. Более того, грудное молоко само является источником микробиоты, допуская вертикальную передачу бактерий от матери к ребенку.

Тогда как, искусственное вскармливание приводит к более раннему разнообразию микробиоты, с преобладанием *Clostridium* и *Bacteroides* с ростом условно-патогенных видов (*Escherichia coli*, *Clostridioides difficile*). Современные коммерческие смеси обогащают пребиотиками, однако они являются лишь аналогами олигосахаридов грудного молока, не воспроизводя натуральных свойств. Тогда как диета матери (особенно высокожировая) негативно влияет на микробиоту молока и кишечника младенца, снижая численность *Bacteroides* [11].

Роль гестационного возраста. Гестационный возраст – важный фактор в аспекте формирования микробиома новорожденных детей. У недоношенных детей (рожденные до достижения 37 недель беременности) наблюдается задержка колонизации, снижение видового разнообразия и доминирование потенциально патогенных *Enterobacteriaceae* на фоне дефицита строгих анаэробов (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*). Экстремально недоношенные дети (рожденные до достижения 28 недель беременности) имеют радикально отличающийся видовой бактериальный профиль с преобладанием *Staphylococcus*, *Enterococcus* и

Clostridium. Недоношенность часто сочетается с интенсивной терапией, антибиотикотерапией и парентеральным питанием, что дополнительно искажает развитие микробиома новорожденного [12].

Антибиотики как модулятор микробиоты. Антибиотики нарушают богатство и стабильность микробиома младенца. У недоношенных детей это связано с обогащением генов резистентности, нарушением синтеза короткоцепочечных жирных кислот, которые вырабатываются кишечными бактериями при расщеплении пищевых волокон (клетчатки), и снижением продукции антибактериальных агентов, что повышает восприимчивость к инфекциям. Одним из наиболее тревожных последствий раннего воздействия антибиотиков является обогащение кишечного резистома – пула генов устойчивости к антибиотикам как в патогенных, так и в комменсальных бактериях. Эти гены могут передаваться между видами микроорганизмов посредством горизонтального переноса генов, что позволяет возникать организмам с множественной лекарственной устойчивостью [13]. Интранатальное введение антибиотиков матери ассоциировано со снижением *Bifidobacteriaceae* и ростом *Proteobacteria* у ребенка [14]. Использование пробиотиков для лечения недоношенных новорожденных помогает ускорить процесс формирования микробиоты [15].

Эволюция микробиоты после рождения. Сразу после рождения альфа-разнообразие кишечника временно снижается, а к 4–6 неделям пул микробов расширяется. Окончание грудного вскармливания и введение прикорма (твердой пищи) увеличивает разнообразие микробиома за счет бактерий-продуцентов бутирата (*Faecalibacterium prausnitzii*). Примерно к 2,5 годам состав и функциональный потенциал микробиоты ребенка приближаются к взрослому профилю. Однако такие факторы, как генетика (например, полиморфизм *FUT2*), продолжительность грудного вскармливания и географическая среда проживания и социально-экономические условия, вносят дополнительные коррективы.

Таким образом, колонизация кишечника новорожденного представляет собой многоэтапный процесс, в котором сочетается вероятное дородовое влияние

и значимые постнатальные факторы, включающие способ родоразрешения, диет, прием антибиотиков и факт гестационной зрелости. Понимание этих факторов открывает перспективы для персонализированных вмешательств (пробиотики, синбиотики, коррекция микробиоты матери) с целью снижения риска инфекций, развития аллергических и метаболических нарушений. По всей видимости дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию методов детекции видового состава микробиома *in utero* и разработку «синтетического женского молока», максимально имитирующего естественные пребиотические и иммунологические свойства.

Перинатальный микробиом представляет собой мощный фактор, определяющий здоровье человека, с широким спектром мер для предупреждения развития патологий, в рамках профилактической/превентивной медицины. Ключевыми приоритетами в этой связи являются: разработка микробных биомаркеров раннего развития для прогнозирования риска хронических заболеваний; установление стандартизированных определений и показателей неонатального дисбиоза; создание системно-биологических моделей, которые интегрируют генетику хозяина, микробную экологию и воздействие окружающей среды для отражения сложности перинатального развития; гармонизацию протоколов для вмешательств на основе микробиома, включая пробиотики, синбиотики и трансплантацию фекальной микробиоты, для обеспечения безопасности и сопоставимости в клинических испытаниях.

Список литературы

1. Microbial signatures in metastatic cancer / J. Bautista, M.P. Fuentes-Yépez, J. Adatty-Molina, A. López-Cortés // *Front Med.* – 2025. – Vol. 12. – DOI: 10.3389/fmed.2025.1654792. EDN FFTOAX
2. Barker-Tejeda T.C. Comparative characterization of the infant gut microbiome and their maternal lineage by a multi-omics approach / T.C. Barker-Tejeda, E. Zubeldia-Varela // *Nat Commun.* – 2024. – Vol. 15. – P. 3004. – DOI: 10.1038/s41467-024-47182-y. EDN JAHORJ

3. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies / K.M. Kennedy, M.C. de Goffau, M.E. Perez-Muñoz [et al.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 613, No. 7945. – P. 639–649. DOI 10.1038/s41586-022-05546-8. EDN KMIXDV

4. In utero human intestine harbors unique metabolome, including bacterial metabolites / Y. Li, J.M. Toothaker, S. Ben-Simon [et al.] // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 5, No. 21. – e138751. DOI 10.1172/jci.insight.138751. EDN EFJQVX

5. Maternal gut microbiota *Bifidobacterium* promotes placental morphogenesis, nutrient transport and fetal growth in mice / J. Lopez-Tello, Z. Schofield, R. Kiu [et al.] // *Cell Mol Life Sci*. – 2022. – Vol. 79, No. 7. – 386. DOI 10.1007/s00018-022-04379-y. EDN RWFVKQ

6. Gut microbiome and breast-feeding: implications for early immune development / E.C. Davis, V.P. Castagna, D.A. Sela [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2022. – Vol. 150. – P. 523–534. – DOI: 10.1016/j.jaci.2022.07.014. EDN JGGFRU

7. Zeng S. Clinical implications of maternal multikingdom transmissions and early-life microbiota / S. Zeng, M. Zhou, D. Mu, S. Wang // *Lancet Microbe*. – 2025. – Vol. 6. – 101042. – DOI: 10.1016/j.lanmic.2024.101042. EDN JPVDRB

8. The resistance within: antibiotic disruption of the gut microbiome and resistance dynamics in infancy / R. Thänert, S.S. Sawhney, D.J. Schwartz, G. Dantas // *Cell Host Microbe*. – 2022. – Vol. 30. – P. 675–683. – DOI: 10.1016/j.chom.2022.03.013. EDN PYHLZC

9. Can vaginal seeding at birth improve health outcomes of cesarean section-delivered infants? A scoping review / P. La Point, K. Banks, M. Bacorn [et al.] // *Microorganisms*. – 2025. – Vol. 13, No. 6. – 1236. – DOI: 10.3390/microorganisms13061236. EDN MJIBEJ

10. Gao S. Maternal and infant microbiome: next-generation indicators and targets for intergenerational health and nutrition care / S. Gao, J. Wang // *Protein Cell*. – 2023. – Vol. 14. – P. 807–823. – DOI: 10.1093/procel/pwad029. EDN IKJPTK

11. Development of gut microbiota in the first 1000 days after birth and potential interventions / A.C. Pantazi, A.L. Balasa, C.M. Mihai [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, No. 16. – 3647. – DOI: 10.3390/nu15163647. EDN ONCFNP

12. Yap P.S.X. Neonatal intensive care unit (NICU) exposures exert a sustained influence on the progression of gut microbiota and metabolome in the first year of life / P.S.X. Yap, C.W. Chong // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – 1353. DOI 10.1038/s41598-020-80278-1. EDN MOJFJV

13. Antibiotic exposure prevents acquisition of beneficial metabolic functions in the preterm infant gut microbiome / Y. Xu, O. Milburn, T. Beiersdorfer [et al.] // *Microbiome*. – 2022. – Vol. 10. – 103.

14. Zimmermann P. Effect of intrapartum antibiotics on the intestinal microbiota of infants: a systematic review / P. Zimmermann, N. Curtis // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2020. – Vol. 105. – P. 201–208.

15. Развитие микробиоты кишечника доношенных и поздно недоношенных новорожденных / Т.В. Припутневич, Е.Л. Исаева, В.В. Муравьева [и др.] // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2023. – Т. 11, №1. – С. 42–56. DOI 10.33029/2308-2402-2023-11-1-42-56. EDN DXEIBL