

# Бактерии и вирусы грудного молока

Н.Н.Смирнова<sup>1,2</sup>, А.И.Хавкин<sup>3,4</sup>, Н.Б.Куприенко<sup>1,2</sup>, В.П.Новикова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация;

<sup>5</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Благодаря достижениям в области технологий секвенирования более детальный анализ грудного молока позволил лучше понять состав и разнообразие микробиома, выявив несколько сотен видов бактерий. В обзоре приводятся данные об особенностях микробиома грудного молока, в том числе содержании вирусов, грибов и археев. Состав вирусного молока зависит от тех же условий, что и состав бактерий. Бактериофаги образуют основной компонент вирома грудного молока. Данные по содержанию грибов и археев немногочисленны. Изучение состава грудного молока имеет практическое значение, позволяя приблизить состав искусственных заменителей к составу естественного источника питания младенца.

**Ключевые слова:** микробиота, грудное молоко, микробиом, виром, археом, микобиом

**Для цитирования:** Смирнова Н.Н., Хавкин А.И., Куприенко Н.Б., Новикова В.П. Бактерии и вирусы грудного молока. Вопросы детской диетологии. 2022; 20(2): 74–82. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-74-82

## Bacteria and viruses in breast milk

N.N.Smirnova<sup>1,2</sup>, A.I.Khavkin<sup>3,4</sup>, N.B.Kuprienko<sup>1,2</sup>, V.P.Novikova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>3</sup>Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation;

<sup>5</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Advances in sequencing technology have enabled more detailed analysis of breast milk that contributes to better understanding of microbiome composition and diversity, identifying several hundred species of bacteria. This review provides data on the characteristics of the breast milk microbiome, including the content of viruses, fungi, and archaea. The composition of milk viruses depends on the same conditions as the composition of bacteria. Bacteriophages form the main component of the breast milk virome. Data on the content of fungi and archaea are scarce. The study of the composition of breast milk is of practical importance, making it possible to bring the composition of artificial substitutes closer to the natural source of infant nutrition.

**Key words:** microbiota, breast milk, microbiome, virome, archeome, mycobiome

**For citation:** Smirnova N.N., Khavkin A.I., Kuprienko N.B., Novikova V.P. Bacteria and viruses in breast milk. Vopr. det. diitol. (Pediatric Nutrition). 2022; 20(2): 74–82. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-74-82

### Для корреспонденции:

Смирнова Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова; старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6-8

Телефон: (812) 338-7895

E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

ORCID: 0000-0002-0581-7285

Статья поступила 04.04.2022 г., принята к печати 29.04.2022 г.

### For correspondence:

Natalia N. Smirnova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Senior Researcher, Research Laboratory of Diagnostics and Treatment of Pediatric Pathology, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre

Address: 6-8 Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Phone: (812) 338-7895

E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

ORCID: 0000-0002-0581-7285

The article was received 04.04.2022, accepted for publication 29.04.2022

**М**атеринское грудное молоко признано оптимальным продуктом питания детей первых месяцев жизни благодаря его способности обеспечивать все потребности ребенка [1]. Длительное время грудное молоко считалось стерильной жидкостью, а выделенные микробы – контаминацией [2]. В настоящее время признано, что грудное молоко имеет свой собственный уникальный микробиом [3, 4]. Термин «микробиота» относится к группе микроорганизмов, связанных со специфической биологической нишей, в основном бактерий, но также простейших, вирусов, грибов и архей. Термин «микробиом» относится к группе микробных геномов в конкретной окружающей среде [5]. Соответственно, микробиом – более широкое понятие, чем микробиота, и включает в себя не только бактерии, грибы, праймеры (короткие цепочки олигонуклеотидов, которые гибридизуются с матрицей и служат затравкой при ее копировании), археи, алгеи, вирусы, фаги, плазмиды, но и мобильные генетические элементы, синтезируемые микроорганизмами молекулы, в том числе их структурные элементы (белки, нуклеиновые кислоты, липиды, полисахариды), метаболиты (органические и неорганические молекулы, токсины, сигнальные молекулы), а также молекулы, синтезируемые организмом хозяина [6]. Микроорганизмы, связанные с макроорганизмом, оказывают сильное и разнообразное влияние на биологию хозяина [7]. В частности, микробиом модулирует как защитные реакции хозяина, так и иммунитет, таким образом определяя реакцию организма хозяина на патогены.

Эволюция метагеномики как удобного и надежного инструмента коренным образом изменила наши возможности изучения таксономической и геномной экологии микробных экосистем [8]. Стандартные методики обнаруживают аэробные и быстрорастущие бактерии, в то время как медленно растущие анаэробные микроорганизмы или бактерии, требующие особых условий роста, остаются необнаруженными. Новые методы диагностики, такие как полимеразная цепная реакция, секвенирование всего генома (WGS) и секвенирование следующего поколения (NGS), включая секвенирование гена 16S рибосомной РНК [9], позволили обнаружить скрытые микроорганизмы [10]. За последние десятилетия изучены особенности микробиоты отдельных систем человека. Наиболее подробно описана микробиота пищеварительного тракта. Установлено, что кишечный бактериальный микробиом быстро приобретает после рождения, меньше известно о вирусном микробиоме (виrome), состоящем из бактериофагов и вирусов эукариотической РНК и ДНК, в течение первых лет жизни. Очень мало известно о микробиоме – грибах, а также об археях, населяющих наш организм. В настоящее время отсутствует всестороннее понимание разнообразного состава микробиоты грудного молока, включая прокариоты (бактерии, археи) и эукариоты (грибы).

Виrom – часть микробиома – термин, используемый для описания всех вирусов, обнаруженных в конкретном организме или системе. Считается, что вирусы являются самыми распространенными и разнообразными биологическими объектами на нашей планете. Природа и важность целых вирусных популяций не оценивались до тех пор, пока не

были разработаны передовые методы секвенирования ДНК. Определенные вирусы могут быть приобретены при рождении и продолжают высеваться из материнского микробиома через грудное молоко, а затем виrom формируются диетическими привычками и под влиянием других внешних факторов.

Эукариотические вирусы, которые заражают эукариотические клетки, включают как ДНК-, так и РНК-вирусы. Вирусы эукариотической ДНК в кишечнике человека включают одно- и двуцепочечную ДНК. Члены семейств *Anelloviridae* и *Circoviridae* являются одноцепочечными ДНК-вирусами. Двойные ДНК-вирусы, такие как *Adenoviridae*, *Herpesviridae*, *Papillomaviridae* и *Polyomaviridae*, обычно относятся к инфекционным заболеваниям. Анелловирусы являются наиболее распространенными вирусами эукариотической ДНК в полости рта и дыхательных путях человека; далее следуют члены *Redondoviridae*. Вирусы эукариотической РНК чаще выявляются в кишечном виrome человека и делятся на патогенные и непатогенные. Непатогенные РНК-вирусы включают *Picobirnaviridae* и *Virgaviridae*, растительные вирусы, которые, по-видимому, происходят из пищи. *Reoviridae* (такие как ротавирусы), *Caliciviridae* (такие как норовирусы) и *Picornaviridae* (такие как энтеровирусы) содержат патогенные РНК-вирусы, которые обычно ассоциированы с гастроэнтеритом [11]. Бактериофаги – это вирусы, которые заражают бактерии и состоят из инфекционных частиц, включают по меньшей мере два компонента: нуклеиновую кислоту и белок. [12]. Поскольку фаги являются самой многочисленной группой вирома человека, можно предположить, что их наличие важно для сохранения гомеостаза большинства систем [13].

Согласно гипотезе эволюционных истоков здоровья и болезней (Developmental Origins of Health and Disease/DOHaD), воздействие окружающей среды в раннем возрасте может изменить программирование плода и ребенка, что приведет к изменениям в состоянии здоровья [14]. Микробиота в раннем возрасте признана ключевым участником гипотезы DOHaD, способствующим состоянию здоровья ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе [15].

### **Бактериальный микробиом**

Изучение микробиоты молока стало возможным благодаря использованию как культуральных, так и некультуральных методов. Культуральные методы нацелены только на культивируемые бактерии, и изоляты зависят от используемых сред, условий хранения образцов и условий роста микроорганизмов. С другой стороны, молекулярные методы, такие как гель-электрофорез денатурирования / градиента температуры (DGGE), однонитевой конформационный полиморфизм (SSCP), полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (RFLP) и количественная полимеразная цепная реакция (q-PCR), основаны на прямой экстракции бактериальной ДНК. В последние годы успешно применяется «метод дробовика» (shotgun method) – получение случайной массивированной выборки клонированных фрагментов ДНК («дробление» генома), на основе которых может быть составлена его геномная библиотека. Высокопроизводительное целевое секвенирование 16S или метагеномика всего генома

обнаруживают ДНК всех бактерий в образце [16]. Благодаря достижениям в области технологий секвенирования более детальный анализ грудного молока позволил лучше понять состав и разнообразие микробиома, выявив несколько сотен видов бактерий [17].

Вариации в микробиоме молока могут объясняться многими факторами, такими как материнское питание, генетика, здоровье, способ родов, демографические или экологические различия [18]. Роды путем кесарева сечения связаны с более высокими общими концентрациями бактерий на ранних стадиях лактации (дни 1–16), со значительно более высокими уровнями *Streptococcus* spp. и существенно более низкими уровнями *Bifidobacterium* spp. по сравнению с вагинальными родами [19]. Антибиотикотерапия во время беременности и лактации приводит к снижению титров *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* spp. [20]. Высокий индекс массы тела (ИМТ) матери и избыточное увеличение массы тела во время беременности оказывают влияние на состав микробиома молока; при этом меньшее бактериальное разнообразие наблюдается в образцах молозива и в течение первого месяца лактации у женщин с высоким ИМТ / ожирением [21]. Обнаружена корреляция между высоким ИМТ и более высокой нагрузкой *Lactobacillus* в молозиве, между большим количеством *Staphylococcus* и более низкой нагрузкой *Bifidobacterium* в зрелом молоке. Другое исследование показало более высокие уровни родов *Staphylococcus aureus* и более низкое количество *Bifidobacterium* в образцах грудного молока, собранных у женщин с избыточной массой тела и ожирением [22]. У матерей с целиакией снижен уровень *Bifidobacterium* spp. в молоке [23].

Ряд публикаций посвящен сравнительному анализу микробиома у женщин, принадлежащих к разным этническим группам и живущих в разных географических точках. Так, Li et al. сообщили о различиях в профилях микробиома молока женщин, живущих в материковом Китае и Тайване [24]. Kumar et al. сообщили о различиях в составе микробиоты грудного молока у женщин из разных географических пунктов Европы, Африки и Китая [25]. Кроме того, изменения в отборе образцов, методах экстракции ДНК и методах секвенирования могут также способствовать изменениям в микробиоме молока. Интересно, что, несмотря на различия между этими исследованиями, два рода, *Staphylococcus* и *Streptococcus*, были постоянными основными членами молочной микробиоты [26].

### Источники микробиоты молока

Младенцы ежедневно потребляют с молоком до  $8 \times 10^5$  бактерий, причем грудное молоко является вторым неотъемлемым источником микробов для ребенка после родового канала у детей, рожденных естественным путем [27]. При этом грудное молоко является источником микробов, необходимых для установления микробиоты полости рта и кишечника у младенцев [28]. Вопрос о том, как микрофлора попадает в молоко, привел к возникновению двух основных теорий об источниках микробиоты молока – экзогенной и эндогенной (энтеро-молочного пути), каждая из которых имеет своих последователей и доказательства. Экзогенный путь предполагает попадание бактерий снару-

жи, через млечные поры выводных протоков, куда переходят бактерии с кожи матери или из ротовой полости ребенка. Входными воротами при этом становятся расположенные на верхушке соска млечные поры (выводные отверстия). Этот механизм объясняет сходство микробиологических характеристик в системе «мать–молоко–ребенок» в отношении самых многочисленных родов *Streptococcus* и *Staphylococcus*, а также *Gemella*, *Rothia*, *Veillonella* в ряде исследований. Со временем сходство орального микробиома ребенка и молочного микробиома матери становится более значимым [29].

В соответствии с теорией энтеро-молочного пути бактерии из желудочно-кишечного тракта матери транслоцируются в молочные железы через иммунные клетки и колонизируют доступную нишу [30]. Механизм физиологического переноса включает иммунные, дендритные и CD18-клетки, которые доставляют непатогенные бактерии из просвета кишечника в молочную железу. Дендритные клетки способны проникать в эпителий кишечника, открывая плотные соединения между эпителиальными клетками кишечника, и поглощать бактерии из просвета кишечника. Бактерии затем переносятся макрофагами в брыжеечные лимфатические узлы и, в конечном итоге, в молочную железу [31]. Измененное плотное соединение в кишечном тракте, особенно на поздних стадиях беременности, может predispose к бактериальной транслокации [32]. Вертикальная передача микробов, таких как бактерии и вирусы, через грудное вскармливание и наличие отдельного микробного сообщества молозива до первого прикладывания ребенка подтверждают эту теорию [33]. Возможность вертикального переноса бактерий между молоком матери и кишечником младенца подтверждается и тем, что 70–88% микроорганизмов оказались общими для молока и фекалий ребенка [34]. Не исключается перенос микробной флоры из полости рта матери в молочную железу [35]. Совсем недавно Kordu et al. использовали «метагеномику дробовика» (shotgun metagenomic sequencing) для идентификации отдельного штамма *Bifidobacterium breve* в прямой кишке матери, грудном молоке и кишечнике ребенка. Таким образом, данное исследование может подтвердить гипотезу об энтеро-молочном пути переноса, в частности, *B. breve* из материнской кишки в молочную железу [36].

### Виром грудного молока

В раннем возрасте виром грудного молока может влиять на состав кишечного микробиома ребенка, что имеет краткосрочные и долгосрочные последствия для здоровья. Состав вирусов молока зависит от тех же условий, что и состав бактерий. Бактериофаги образуют основной компонент вирома грудного молока. По данным M.Dinleyic et al., во всех образцах молока преобладали бактериофаги (в основном *Podoviridae*, *Myoviridae* и *Siphoviridae*); их частота в среднем составила 79,5% от считываний, считывание эукариотических вирусов (в основном *Herpesviridae*) – 20,5%. С увеличением срока лактации доля бактериофагов падает. В переходном молоке наиболее распространенными семействами были *Podoviridae* и *Myoviridae*. В переходном молоке женщин после вагинальных родов бактериофаги составили 98,4%, после преждевременных родов – 92%, после родов кесаре-

вым сечением – 89,9%, а в молоке женщин, чьи дети имели большой вес для гестации, – 68,3%. В молоке женщин, родивших детей с низкой массой тела, доля бактериофагов была самой низкой – 45%. В зрелом молоке *Podoviridae* уменьшились, а *Siphoviridae* стали самым обильным семейством. Бактериофаги также преобладали в зрелом грудном молоке; тем не менее их титр был ниже, чем в переходном молоке (71,7% в группе после спонтанных вагинальных родов, 60,8% в группе кесарева сечения, 56% в группе преждевременных родов и 80,6% в группе с детьми большого веса). Бактериофаги по-прежнему составляли 45% в зрелом грудном молоке в группе маловесных детей [37]. Значение таких различий еще предстоит выяснить. Применение метаболомики ядерного магнитного резонанса позволило оценить метаболический профиль молозива в экстремальных условиях роста плода, что может служить, в частности, объяснением различий виroma молока. Так, образцы молозива женщин, родивших детей с нормальной массой тела, показали высокое содержание изолейцина и валина. В молозиве матерей, у которых дети имели массу тела увеличенную или малую к сроку гестации, обнаружено повышенное содержание лактозы, лимонной кислоты, холина, фосфохолина и N-ацетилглутамина [38].

Состав и функция ранней детской микробиоты определяются способом рождения (вагинальным или оперативным), режимом, материнской микробиотой, воздействием антибиотиков и характером питания в раннем возрасте [39, 40]. В отличие от стабильного микробиома, наблюдаемого у взрослых, микробиом младенца является очень динамичным и связан с изменениями в ранней жизни в составе бактерий, вирусов и бактериофагов с возрастом. Становление микробиоты ребенка проходит несколько стадий. Дети, находящиеся на грудном вскармливании, имеют более высокий уровень видов *Bifidobacterium* в кишечнике, что считается обусловленным олигосахаридами грудного молока, которые, как известно, служат основной пищей для этих видов [41, 42]. У младенцев, получающих заменители грудного молока, кишечник населен *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Eubacterium* и *Veillonella*. Вариации в микробиоме молока могут объясняться многими факторами, такими как материнское питание, генетика, здоровье, способ родов, демографические или экологические различия [18]. Когда в 5–6 мес. вводится прикорм и грудное молоко больше не является основным источником питательных веществ, уровни *Bifidobacterium* в кишечнике резко падают, в то время как уровни *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* возрастают [43]. На этой стадии формирования растёт количество и разнообразие кишечной микробиоты ребенка. Примерно в 14 мес., когда большинство детей перестают получать грудное молоко, микробиота кишечника малыша вступает в переходный этап, в течение которого микробные сообщества кишечника считаются нестабильными и могут быть нарушены различными факторами, такими как использование антибиотиков, диета и другие факторы окружающей среды [44]. Однако, поскольку ребенок становится старше, микробное разнообразие пищеварительного тракта становится более стабильным и главным образом содержит *Firmicutes* (*Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*), *Bacteroidetes* (*Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* и *Rikenellaceae*) и *Actinobacteria* (*Bifidobacteriaceae* и *Coriobacteriaceae*) [45]. Предполагается, что микробиота ребенка стабилизируется через 2–3 года после рождения [46].

Исследования виroma детского организма только начинаются. Здоровые дети обычно рождаются без высоких концентраций вирусных частиц в кишечнике, но через несколько недель жизни количество частиц обычно достигает миллиарда на 1 г стула. Недавние исследования подтверждают идею о том, что колонизация является поэтапной. Первые бактерии-пионеры засевают кишечник ребенка. Бактерии обычно содержат профаги, интегрированные в их геномы, которые индуцируют образование частиц, обеспечивая первую волну вирусов. Позже появляется больше вирусов, заражающих клетки человека. Эукариотические вирусы обнаружены уже через 2 нед. после рождения [47]. Богатство и разнообразие виroma увеличивается с возрастом, очевидно, благодаря расширяющимся контактам ребенка с внешним миром. Колонизация кишечника ребенка является ступенчатой; сначала кишечник заселяется главным образом умеренными бактериофагами, индуцированными бактериями, а позже вирусами, которые реплицируются в клетках человека; эта вторая фаза модулируется грудным вскармливанием [48]. В кишечнике грудных детей 98% всех эукариотических вирусов составили: *Anelloviridae*, *Astroviridae*, *Caliciviridae*, *Genomoviridae*, *Parvoviridae*, *Picornaviridae*, *Reoviridae* и заражающие растения вирусы *Virgaviridae*. Бактериофаги и эукариотические вирусы, найденные у этих детей, предположительно представляют метастабильный виром, потенциальное влияние которого на развитие иммунной системы младенца или на здоровье человека в последующие годы еще предстоит исследовать [49]. Основная часть здорового виroma как в кишечнике, так и в других нишах состоит из бактериофагов, заражающих бактерии. Однако различные эукариотические вирусы, такие как анелловирозы и герпес-вирусы, и многочисленные эндогенные ретровирусы сохраняются при репликации в клетках человека как в детстве, так и в зрелом возрасте. Важно отметить, что граница между симбиотическими и патогенными вирусами является весьма условной, так что члены здорового виroma могут становиться патогенами в изменяющихся условиях [50].

### Микобиом

Грибы являются важным компонентом микробиоты человека [51]. По данным метагеномики, грибы составляют 0,5–2% молочного микробного сообщества [52]. Грибковая и бактериальная колонизация происходит одновременно в раннем возрасте [53]. Наличие потенциально жизнеспособных грибов в человеческом молоке подтверждено в немногочисленных исследованиях последних лет [52–55]. Наличие различных видов грибов в грудном молоке было исследовано с использованием высокопроизводительного секвенирования, микроскопии и других некультуральных методов, что выявило присутствие *Malassezia*, *Candida* и *Saccharomyces* как наиболее распространенных родов [56]. В последующем исследовании те же авторы проанализировали образцы грудного молока от здоровых взрослых женщин с нормальным весом в Южной Африке, Финляндии, Китае и Испании. Они обнаружили, что *Malassezia* и *Davidiella* были самыми

распространенными родами в четырех странах, независимо от географического района или способа родов [54]. Эти данные подтверждены в другом исследовании, показавшем зависимость профиля микробиома от способа родоразрешения, географического положения, а также от спектра бактерий и характера взаимодействия между бактериями и грибами в грудном молоке [54]. В более поздней работе показаны различия в видовом составе грибов между молозивом и зрелым молоком, между молоком после вагинальных родов и родов кесаревым сечением, а также между молоком женщин, родивших детей с нормальным, слишком большим и малым весом к моменту гестации [57].

### Археом

Благодаря достижениям в технологиях секвенирования археом человека недавно включен в исследования микробиоты [58]. Считается, что метаногенная архея *Methanobrevibacter smithii* является основным компонентом системы человек–археи–бактерии, в котором она улучшает сбор энергии за счет потребления конечных продуктов микробного брожения посредством синтеза метана [59]. Возможна вертикальная передача метаногенных архей для метаболического наследования фенотипа. До недавнего времени культивирование метаногенных архей было трудоемким и дорогостоящим процессом. При использовании новой методики на основе антиоксидантов, а также секвенирования генома обнаружено присутствие двух видов метаногенных архей, а именно *M. smithii* и *M. oralis*, в молозиве и зрелом молоке женщины [60]. Эти результаты открывают путь для будущих исследований механизмов, лежащих в основе передачи метаногенных архей в качестве критических комменсалов младенцам посредством грудного вскармливания.

### Заключение

В настоящее время доказано, что грудное молоко имеет свой собственный уникальный микробиом, в который входят не только бактерии, но и грибы, праймеры, археи, алгеи, вирусы, фаги, плазмиды, мобильные генетические элементы, синтезируемые микроорганизмами молекулы, метаболиты, а также молекулы, синтезируемые организмом хозяина. Вариации в микробиоме молока могут объясняться многими факторами, такими как материнское питание, генетика, здоровье, способ родов, демографические или экологические различия. Микроорганизмы молока оказывают выраженное и разнообразное влияние на кишечную микробиоту кишечника ребенка. Однако в настоящее время отсутствует всестороннее понимание влияния микробного разнообразия грудного молока, включая прокариоты (бактерии, археи) и эукариоты (грибы) на здоровье младенцев. Проблема требует дальнейшего изучения для будущего конструирования искусственных заменителей и приближения их состава к естественному источнику питания младенцев.

### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

### Financial support

No financial support has been provided for this work.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Литература

1. Симаходский АС, Леонова ИА, Пеньков ДГ, Автомонова ТС, Зорина СА, Петрова НВ, и др. Питание здорового и больного ребенка. Часть I. СПб.: Издательство «Свое»; 2020, 120 с.
2. Boor KJ, Wiedmann M, Murphy S, Alcaine S. A 100-Year Review: Microbiology and safety of milk handling. J Dairy Sci. 2017 Dec;100(12):9933-9951. DOI: 10.3168/jds.2017-12969
3. Маталыгина ОА. Особенности бактериального состава грудного молока и возможности его моделирования в молочных формулах. В сборнике: Воронцовские чтения. Материалы IX Научно-практической конференции с международным участием. Посвящается памяти профессора И.М.Воронцова. СПб., 2016, с. 93-98
4. Fernández L, Pannaraj PS, Rautava S, Rodríguez JM. The Microbiota of the Human Mammary Ecosystem. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Nov 20;10:586667. DOI: 10.3389/fcimb.2020.586667
5. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. Nat Rev Genet. 2012 Mar 13;13(4):260-70. DOI: 10.1038/nrg3182
6. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. Microbiome. 2020 Jun 30;8(1):103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0
7. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Алешина ЕО, Алешкин АВ, Бехтерева МК, Богданова НМ, и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Под ред. Бельмера СВ, Хавкина АИ. Второе издание, переработанное и дополненное. М., 2020.
8. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. Nat Med. 2018 Apr 10;24(4):392-400. DOI: 10.1038/nm.4517
9. Осипов ГА, Новикова ВП. Методы оценки состояния микробиоценоза желудочно-кишечного тракта. В кн.: Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. Барышникова НВ, Гурова ММ, Иванова ИИ, Кузьмина ДА, Мельникова ИЮ, Новикова ВП, и др. Под ред. Суворова АН, Новиковой ВП, Мельниковой ИЮ. СПб., 2014. с. 61-73.
10. Xu R, Deebel N, Casals R, Dutta R, Mirzazadeh M. A New Gold Rush: A Review of Current and Developing Diagnostic Tools for Urinary Tract Infections. Diagnostics (Basel). 2021 Mar 9;11(3):479. DOI: 10.3390/diagnostics11030479
11. Liang G, Bushman FD. The human virome: assembly, composition and host interactions. Nat Rev Microbiol. 2021 Aug;19(8):514-527. DOI: 10.1038/s41579-021-00536-5
12. Santiago-Rodríguez TM, Hollister EB. Human Virome and Disease: High-Throughput Sequencing for Virus Discovery, Identification of Phage-Bacteria Dysbiosis and Development of Therapeutic Approaches with Emphasis on the Human Gut. Viruses. 2019 Jul 18;11(7):656
13. Navarro F, Muniesa M. Phages in the Human Body. Front Microbiol. 2017 Apr 4;8:566. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00566
14. Гурова ММ, Новикова ВП. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии (часть 2): формирование кишечного микробиома и значение фактора питания в первые месяцы жизни. Вопросы детской диетологии. 2018;16(1):34-41. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-1-34-41
15. Sarkar A, Yoo JY, Valeria Ozorio Dutra S, Morgan KH, Groer M. The association between early-life gut microbiota and long-term health and diseases. J Clin Med. 2021;10:459. DOI: 10.3390/jcm10030459
16. Duale A, Singh P, Al Khodor S. Breast milk: a meal worth having. Front Nutr. 2022 Jan 26; 8:800927. DOI: 10.3389/fnut.2021.800927

17. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's milk: A purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front Immunol.* 2018;9:361. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00361
18. Browne PD, Aparicio M, Alba C, Hechler C, Beijers R, Rodríguez JM, Fernández L, de Weerth C. Human Milk Microbiome and Maternal Postnatal Psychosocial Distress. *Front Microbiol.* 2019 Oct 22;10:2333. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02333
19. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol.* 2014;34:599-605. DOI: 10.1038/jp.2014.47
20. Soto A, Martín V, Jiménez E, Mader I, Rodríguez JM, Fernández L. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: Influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:78. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000347
21. Bardanzellu F, Puddu M, Peroni DG, Fanos V. The clinical impact of maternal weight on offspring health: lights and shadows in breast milk metabolome. *Expert Rev Proteomics.* 2021 Jul;18(7):571-606. DOI: 10.1080/14789450.2021.1940143
22. Смирнова НН, Хавкин АИ, Новикова ВП, Куприенко НБ, Белозерцева ВН, Жестяникова ЕИ. Состав грудного молока при ожирении матери: влияние на развитие ребенка. *Вопросы практической педиатрии.* 2022;17(1):167-176.
23. Olivares M, Albrecht S, De Palma G, Ferrer MD, Castillejo G, Schols HA, et al. Human milk composition differs in healthy mothers and mothers with celiac disease. *Eur J Nutr.* 2015;54:119-128. DOI: 10.1007/s00394-014-0692-1
24. Li SW, Watanabe K, Hsu CC, Chao SH, Yang ZH, Lin YJ, et al. Bacterial composition and diversity in breast milk samples from mothers living in Taiwan and mainland China. *Front Microbiol.* 2017;8:965. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00965
25. Kumar H, du Toit E, Kulkarni A, Aakko J, Linderborg KM, Zhang Y, et al. Distinct Patterns in Human Milk Microbiota and Fatty Acid Profiles Across Specific Geographic Locations. *Front Microbiol.* 2016;7:1619. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01619
26. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients.* 2020 Apr 9;12(4):1039. DOI: 10.3390/nu12041039
27. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017;171:647-654. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378
28. Moossavi S, Sepehri S, Robertson B, Bode L, Goruk S, Field CJ, et al. Composition and variation of the human milk microbiota are influenced by maternal and early-life factors. *Cell Host Microbe.* 2019;25:324-35e4. DOI: 10.1016/j.chom.2019.01.011
29. Захарова ИН, Кучина АЕ. Микробиота грудного молока (представление, источники, роль бактерий для ребенка и матери). *Медицинский совет.* 2022;16(1):27-35. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-27-35
30. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013;69:1-10. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.09.001
31. Rodríguez JM. The origin of human milk bacteria: Is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr.* 2014;5:779-784. DOI: 10.3945/an.114.007229
32. Miranda J, Martín-Tapia D, Valdespino-Vázquez Y, Alarcón L, Espejel-Nuñez A, Guzmán-Huerta M, et al. Syncytiotrophoblast of placenta from women with zika virus infection has altered tight junction protein expression and increased paracellular permeability. *Cells.* 2019;8:1174. DOI: 10.3390/cells8101174
33. Damaceno QS, Souza JP, Nicoli JR, Paula RL, Assis GB, Figueiredo HC, et al. Evaluation of potential probiotics isolated from human milk and colostrum. *Probiot Antimicrob Proteins.* 2017;9:371-9. DOI: 10.1007/s12602-017-9270-1
34. Murphy K, Curley D, O'Callaghan TF, O'Shea C-A, Dempsey EM, O'Toole PW, et al. The composition of human milk and infant faecal microbiota over the first three months of life: a pilot study. *Sci Rep.* 2017;7:1-10. DOI: 10.1038/srep40597
35. Moossavi S, Azad MB. Origins of human milk microbiota: new evidence and arising questions. *Gut Microbes.* 2020;12:1667722. DOI: 10.1080/19490976.2019.1667722
36. Kordy K, Gaufin T, Mwangi M, Li F, Cerini C, Lee DJ, et al. Contributions to human breast milk microbiome and entero-mammary transfer of *Bifidobacterium breve*. *PLoS ONE.* 2020;15: e0219633. DOI: 10.1371/journal.pone.0219633
37. Dinleyici M, Pérez-Brocail V, Arslanoglu S, Aydemir O, Sevuk Ozumut S, Tekin N, et al. Human Milk Virome Analysis: Changing Pattern Regarding Mode of Delivery, Birth Weight, and Lactational Stage. *Nutrients.* 2021 May 23;13(6):1779. DOI: 10.3390/nu13061779
38. Briana DD, Fotakis C, Kontogeorgou A, Gavriili S, Georgatzi S, Zoumpoulakis P, et al. Early Human-Milk Metabolome in Cases of Intrauterine Growth-Restricted and Macrosomic Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020 Nov;44(8):1510-1518. DOI: 10.1002/jpen.1783
39. Kinneman L, Zhu W, Wong WSW, Clemency N, Provenzano M, Vilboux T, et al. Assessment of the Urinary Microbiome in Children Younger Than 48 Months. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Jul;39(7):565-570. DOI: 10.1097/INF.0000000000002622
40. Coker MO, Laue HE, Hoen AG, Hilliard M, Dade E, Li Z, et al. Infant Feeding Alters the Longitudinal Impact of Birth Mode on the Development of the Gut Microbiota in the First Year of Life. *Front Microbiol.* 2021;12:642197. DOI: 10.3389/fmicb.2021.642197
41. Thomson P, Medina DA, Garrido D. Human milk oligosaccharides and infant gut bifidobacteria: molecular strategies for their utilization. *Food Microbiol.* 2018;75:37-46. DOI: 10.1016/j.fm.2017.09.001
42. Thongaram T, Hoeflinger JL, Chow J, Miller MJ. Human milk oligosaccharide consumption by probiotic and human-associated bifidobacteria and lactobacilli. *J Dairy Sci.* 2017;100:7825-33. DOI: 10.3168/jds.2017-12753
43. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M, et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology.* 2011;157:1385-92. DOI: 10.1099/mic.0.042143-0
44. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med.* 2016;22:713-22. DOI: 10.1038/nm.4142
45. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26050. DOI: 10.3402/mehd.v26.26050
46. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019 Feb;27(2):131-147. DOI: 10.1016/j.tim.2018.09.008
47. Bushman F, Liang G. Assembly of the virome in newborn human infants. *Curr Opin Virol.* 2021 Jun;48:17-22. DOI: 10.1016/j.coviro.2021.03.004
48. Liang G, Zhao C, Zhang H, Mattei L, Sherrill-Mix S, Bittinger K, et al. The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding. *Nature.* 2020 May;581(7809):470-474. DOI: 10.1038/s41586-020-2192-1
49. Taboada B, Morán P, Serrano-Vázquez A, Iña P, Rojas-Velázquez L, Pérez-Juárez H, et al. The gut virome of healthy children during the first year of life is diverse and dynamic. *PLoS One.* 2021 Apr 14;16(4):e0240958. DOI: 10.1371/journal.pone.0240958
50. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M. The healthy human virome: from virus-host symbiosis to disease. *Curr Opin Virol.* 2021 Apr;47:86-94. DOI: 10.1016/j.coviro.2021.02.002
51. Huseyin CE, O'Toole PW, Cotter PD, Scanlan PD. Forgotten fungi – the gut mycobiome in human health and disease. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41:479-511. DOI: 10.1093/femsre/fuw047
52. Jiménez E, de Andrés J, Manrique M, Pareja-Tobes P, Tobes R, Martínez-Blanch JF, et al. Metagenomic analysis of milk of healthy and mastitis-suffering women. *J Hum Lact.* 2015;31:406-15. DOI: 10.1177/0890334415585078

53. Ward TL, Dominguez-Bello MG, Heisel T, Al-Ghalith G, Knights D, Gale CA. Development of the human mycobiome over the first month of life and across body sites. *MSystems*. 2018;3:e00140-17. DOI: 10.1128/mSystems.00140-17511
54. Boix-Amorós A, Puente-Sánchez F, Du Toit E, Linderborg KM, Zhang Y, Yang B, et al. Mycobiome profiles in breast milk from healthy women depend on mode of delivery, geographic location, and interaction with bacteria. *Appl Environ Microbiol*. 2019;85:e02994-18. DOI: 10.1128/AEM.02994-1
55. Derakhshani H, Plazier JC, De Buck J, Barkema HW, Khafipour E. Association of bovine major histocompatibility complex (*BoLA*) gene polymorphism with colostrum and milk microbiota of dairy cows during the first week of lactation. *Microbiome*. 2018;6:1-18. DOI: 10.1186/s40168-018-0586-1
56. Boix-Amorós A, Martínez-Costa C, Querol A, Collado MC, Mira A. Multiple approaches detect the presence of fungi in human breastmilk samples from healthy mothers. *Sci Rep*. 2017;7:1-13. DOI: 10.1038/s41598-017-13270-x
57. Dinleyici M, Pérez-Brocail V, Arslanoglu S, Aydemir O, Sevuk Ozumut S, Tekin N, et al. Human milk mycobiota composition: relationship with gestational age, delivery mode, and birth weight. *Benef Microbes*. 2020 Mar 27;11(2):151-162. DOI: 10.3920/BM2019.0158
58. Pausan MR, Csorba C, Singer G, Till H, Schöpf V, Santigli E, et al. Exploring the archaeome: detection of archaeal signatures in the human body. *Front Microbiol*. 2019;10:2796. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02796
59. Samuel BS, Hansen EE, Manchester JK, Coutinho PM, Henrissat B, Fulton R, et al. Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:10643-8. DOI: 10.1073/pnas.0704189104
60. Togo AH, Grine G, Khelaifia S, des Robert C, Brevaut V, Caputo A, et al. Culture of methanogenic archaea from human colostrum and milk. *Scientific Reports*. 2019;9:18653. DOI: 10.1038/s41598-019-54759-x
- Novikova VP, et al. Edited by Suvorov AN, Novikova VP, Melnikova IYu. St. Petersburg, 2014, pp. 61-73. (In Russian).
10. Xu R, Deebel N, Casals R, Dutta R, Mirzazadeh M. A New Gold Rush: A Review of Current and Developing Diagnostic Tools for Urinary Tract Infections. *Diagnostics* (Basel). 2021 Mar 9;11(3):479. DOI: 10.3390/diagnostics11030479
11. Liang G, Bushman FD. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Aug;19(8):514-527. DOI: 10.1038/s41579-021-00536-5
12. Santiago-Rodríguez TM, Hollister EB. Human Virome and Disease: High-Throughput Sequencing for Virus Discovery, Identification of Phage-Bacteria Dysbiosis and Development of Therapeutic Approaches with Emphasis on the Human Gut. *Viruses*. 2019 Jul 18;11(7):656
13. Navarro F, Muniesa M. Phages in the Human Body. *Front Microbiol*. 2017 Apr 4;8:566. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00566
14. Gurova MM, Novikova VP. Evolutional aspects of neonatal gastroenterology (part 2): formation of the gut microbiome and the significance of the nutritional factor in the first months of life. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2018;16(1):34-41. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-1-34-41 (In Russian).
15. Sarkar A, Yoo JY, Valeria Ozorio Dutra S, Morgan KH, Groer M. The association between early-life gut microbiota and long-term health and diseases. *J Clin Med*. 2021;10:459. DOI: 10.3390/jcm10030459
16. Duale A, Singh P, Al Khodor S. Breast milk: a meal worth having. *Front Nutr*. 2022 Jan 26; 8:800927. DOI: 10.3389/fnut.2021.800927
17. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's milk: A purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front Immunol*. 2018;9:361. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00361
18. Browne PD, Aparicio M, Alba C, Hechler C, Beijers R, Rodríguez JM, Fernández L, de Weerth C. Human Milk Microbiome and Maternal Postnatal Psychosocial Distress. *Front Microbiol*. 2019 Oct 22;10:2333. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02333
19. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol*. 2014;34:599-605. DOI: 10.1038/jp.2014.47
20. Soto A, Martín V, Jiménez E, Mader I, Rodríguez JM, Fernández L. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: Influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59:78. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000347
21. Bardanzellu F, Puddu M, Peroni DG, Fanos V. The clinical impact of maternal weight on offspring health: lights and shadows in breast milk metabolome. *Expert Rev Proteomics*. 2021 Jul;18(7):571-606. DOI: 10.1080/14789450.2021.1940143
22. Smirnova NN, Khavkin AI, Novikova VP, Kuprienko NB, Belozertseva VN, Zhestyannikova EI. Composition of breast milk in obese mothers and its impact on the infant's development. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(1): 166–176. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-167-176 (In Russian).
23. Olivares M, Albrecht S, De Palma G, Ferrer MD, Castillejo G, Schols HA, et al. Human milk composition differs in healthy mothers and mothers with celiac disease. *Eur J Nutr*. 2015;54:119-128. DOI: 10.1007/s00394-014-0692-1
24. Li SW, Watanabe K, Hsu CC, Chao SH, Yang ZH, Lin YJ, et al. Bacterial composition and diversity in breast milk samples from mothers living in Taiwan and mainland China. *Front Microbiol*. 2017;8:965. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00965
25. Kumar H, du Toit E, Kulkarni A, Aakko J, Linderborg KM, Zhang Y, et al. Distinct Patterns in Human Milk Microbiota and Fatty Acid Profiles Across Specific Geographic Locations. *Front Microbiol*. 2016;7:1619. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01619
26. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients*. 2020 Apr 9;12(4):1039. DOI: 10.3390/nu12041039
27. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development

## References

- of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017;171:647-654. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378
28. Moossavi S, Sepehri S, Robertson B, Bode L, Goruk S, Field CJ, et al. Composition and variation of the human milk microbiota are influenced by maternal and early-life factors. *Cell Host Microbe.* 2019;25:324-35e4. DOI: 10.1016/j.chom.2019.01.011
29. Zakhárova IN, Kuchina AE. Breast milk microbiota (concept, sources, role of bacteria for a child and mother). *Medical Council.* 2022;16(1):27-35. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-27-35 (In Russian).
30. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013;69:1-10. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.09.001
31. Rodríguez JM. The origin of human milk bacteria: Is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr.* 2014;5:779-784. DOI: 10.3945/an.114.007229
32. Miranda J, Martín-Tapia D, Valdespino-Vázquez Y, Alarcón L, Espejel-Núñez A, Guzmán-Huerta M, et al. Syncytiotrophoblast of placenta from women with zika virus infection has altered tight junction protein expression and increased paracellular permeability. *Cells.* 2019;8:1174. DOI: 10.3390/cells8101174
33. Damaceno QS, Souza JP, Nicoli JR, Paula RL, Assis GB, Figueiredo HC, et al. Evaluation of potential probiotics isolated from human milk and colostrum. *Probiot Antimic Proteins.* 2017;9:371-9. DOI: 10.1007/s12602-017-9270-1
34. Murphy K, Curley D, O'Callaghan TF, O'Shea C-A, Dempsey EM, O'Toole PW, et al. The composition of human milk and infant faecal microbiota over the first three months of life: a pilot study. *Sci Rep.* 2017;7:1-10. DOI: 10.1038/srep40597
35. Moossavi S, Azad MB. Origins of human milk microbiota: new evidence and arising questions. *Gut Microbes.* 2020;12:1667722. DOI: 10.1080/19490976.2019.1667722
36. Kordy K, Gaufrin T, Mwangi M, Li F, Cerini C, Lee DJ, et al. Contributions to human breast milk microbiome and entero-mammary transfer of *Bifidobacterium breve*. *PLoS ONE.* 2020;15: e0219633. DOI: 10.1371/journal.pone.0219633
37. Dinleyici M, Pérez-Brocal V, Arslanoglu S, Aydemir O, Sevuk Ozumut S, Tekin N, et al. Human Milk Virome Analysis: Changing Pattern Regarding Mode of Delivery, Birth Weight, and Lactational Stage. *Nutrients.* 2021 May 23;13(6):1779. DOI: 10.3390/nu13061779
38. Briana DD, Fotakis C, Kontogeorgou A, Gavrili S, Georgatzi S, Zoumpoulakis P, et al. Early Human-Milk Metabolome in Cases of Intrauterine Growth-Restricted and Macrosomic Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020 Nov;44(8):1510-1518. DOI: 10.1002/jpen.1783
39. Kinneman L, Zhu W, Wong WSW, Clemency N, Provenzano M, Vilboux T, et al. Assessment of the Urinary Microbiome in Children Younger Than 48 Months. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Jul;39(7):565-570. DOI: 10.1097/INF.0000000000002622
40. Coker MO, Laue HE, Hoen AG, Hilliard M, Dade E, Li Z, et al. Infant Feeding Alters the Longitudinal Impact of Birth Mode on the Development of the Gut Microbiota in the First Year of Life. *Front Microbiol.* 2021;12:642197. DOI: 10.3389/fmicb.2021.642197
41. Thomson P, Medina DA, Garrido D. Human milk oligosaccharides and infant gut bifidobacteria: molecular strategies for their utilization. *Food Microbiol.* 2018;75:37-46. DOI: 10.1016/j.fm.2017.09.001
42. Thongaram T, Hoeflinger JL, Chow J, Miller MJ. Human milk oligosaccharide consumption by probiotic and human-associated bifidobacteria and lactobacilli. *J Dairy Sci.* 2017;100:7825-33. DOI: 10.3168/jds.2017-12753
43. Fallani M, Amari S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M, et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology.* 2011;157:1385-92. DOI: 10.1099/mic.0.042143-0
44. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med.* 2016;22:713-22. DOI: 10.1038/nm.4142
45. Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26050. DOI: 10.3402/mehd.v26.26050
46. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019 Feb;27(2):131-147. DOI: 10.1016/j.tim.2018.09.008
47. Bushman F, Liang G. Assembly of the virome in newborn human infants. *Curr Opin Virol.* 2021 Jun;48:17-22. DOI: 10.1016/j.coviro.2021.03.004
48. Liang G, Zhao C, Zhang H, Mattei L, Sherrill-Mix S, Bittinger K, et al. The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding. *Nature.* 2020 May;581(7809):470-474. DOI: 10.1038/s41586-020-2192-1
49. Taboada B, Morán P, Serrano-Vázquez A, Iša P, Rojas-Velázquez L, Pérez-Juárez H, et al. The gut virome of healthy children during the first year of life is diverse and dynamic. *PLoS One.* 2021 Apr 14;16(4):e0240958. DOI: 10.1371/journal.pone.0240958
50. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M. The healthy human virome: from virus-host symbiosis to disease. *Curr Opin Virol.* 2021 Apr;47:86-94. DOI: 10.1016/j.coviro.2021.02.002
51. Huseyin CE, O'Toole PW, Cotter PD, Scanlan PD. Forgotten fungi – the gut mycobiome in human health and disease. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41:479-511. DOI: 10.1093/femsre/fuw047
52. Jiménez E, de Andrés J, Manrique M, Pareja-Tobes P, Tobes R, Martínez-Blanch JF, et al. Metagenomic analysis of milk of healthy and mastitis-suffering women. *J Hum Lact.* 2015;31:406-15. DOI: 10.1177/0890334415585078
53. Ward TL, Dominguez-Bello MG, Heisel T, Al-Ghalith G, Knights D, Gale CA. Development of the human mycobiome over the first month of life and across bodysites. *MSystems.* 2018;3:e00140-17. DOI: 10.1128/mSystems.00140-17511
54. Boix-Amorós A, Puente-Sánchez F, Du Toit E, Linderborg KM, Zhang Y, Yang B, et al. Mycobiome profiles in breast milk from healthy women depend on mode of delivery, geographic location, and interaction with bacteria. *Appl Environ Microbiol.* 2019;85:e02994-18. DOI: 10.1128/AEM.02994-1
55. Derakhshani H, Plaizier JC, De Buck J, Barkema HW, Khafipour E. Association of bovine major histocompatibility complex (*BoLA*) gene polymorphism with colostrum and milk microbiota of dairy cows during the first week of lactation. *Microbiome.* 2018;6:1-18. DOI: 10.1186/s40168-018-0586-1
56. Boix-Amorós A, Martínez-Costa C, Querol A, Collado MC, Mira A. Multiple approaches detect the presence of fungi in human breastmilk samples from healthy mothers. *Sci Rep.* 2017;7:1-13. DOI: 10.1038/s41598-017-13270-x
57. Dinleyici M, Pérez-Brocal V, Arslanoglu S, Aydemir O, Sevuk Ozumut S, Tekin N, et al. Human milk mycobiota composition: relationship with gestational age, delivery mode, and birth weight. *Benef Microbes.* 2020 Mar 27;11(2):151-162. DOI: 10.3920/BM2019.0158
58. Pausan MR, Csorba C, Singer G, Till H, Schöpf V, Santigli E, et al. Exploring the archaeome: detection of archaeal signatures in the human body. *Front Microbiol.* 2019;10:2796. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02796
59. Samuel BS, Hansen EE, Manchester JK, Coutinho PM, Henrissat B, Fulton R, et al. Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:10643-8. DOI: 10.1073/pnas.0704189104
60. Togo AH, Grine G, Khelaifia S, des Robert C, Brevaut V, Caputo A, et al. Culture of methanogenic archaea from human colostrum and milk. *Scientific Reports.* 2019;9:18653. DOI: 10.1038/s41598-019-54759-x



#### Информация о соавторах:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета  
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Куприенко Наталья Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, доцент кафедры детских болезней с клиникой Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова  
ORCID: 0000-0003-2054-3419

Новикова Валерия Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета  
ORCID: 0000-0002-0992-1709

#### Information about co-authors:

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery, Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University  
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Natalia B. Kuprienko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Academician Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Associate Professor, Department of Pediatrics Almazov National Medical Research Centre  
ORCID: 0000-0003-2054-3419

Valeria P. Novikova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University  
ORCID: 0000-0002-0992-1709

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### Клинико-лабораторные характеристики гриппа у детей с ожирением

**Цель.** Установить наиболее общие закономерности клинического и лабораторного течения сезонного гриппа у детей с ожирением в сравнении с детьми, имеющими другой статус массы тела.

**Пациенты и методы.** Проведен ретроспективный сравнительный анализ 117 медицинских стационарных карт детей, госпитализированных в 2016–2019 гг. по поводу гриппа. Основную группу составили 36 детей с ожирением, контрольную – 81 ребенок без объективных признаков ожирения. Выявление и типирование вирусов гриппа осуществляли при поступлении в стационар в смывах из носоглотки методом полимеразной цепной реакции. Проведен сравнительный анализ структуры, частоты и продолжительности основных клинических симптомов и синдромов, частоты развития осложнений, данных лабораторных общеклинических, биохимических и инструментальных методов обследования.

**Результаты.** У всех детей независимо от статуса веса преобладал вирус гриппа А (H1N1 sw2009). Дети с ожирением быстрее поступали из амбулаторного звена в стационар ( $p < 0,005$ ), госпитализировались на более длительный срок ( $p < 0,005$ ), имели более высокую частоту развития пневмонии ( $p > 0,05$ ) и кетоацидоза ( $p < 0001$ ) и необходимость в инфузионной терапии ( $p < 0,03$ ), статистически значимо большие уровни СОЭ ( $p = 0,0006$ ) и содержания тромбоцитов ( $p = 0,0032$ ).

**Заключение.** Ожирение рассматривается как неблагоприятный фактор, ухудшающий течение гриппа у детей. Более высокая вероятность развития осложнений у детей с ожирением и избыточной массой тела определяет важность разработки дополнительных подходов к терапии и профилактике острых респираторных заболеваний у детей.

*Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Ваняркина А.С., Келешева И.Ю., Москалёва Е.В., Новикова Е.А.*

*Клинико-лабораторные характеристики гриппа у детей с ожирением.*

*Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(4): 8–14. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-8-14*

*Источник: www.phdynasty.ru*