

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК: 618.29:576.8.073.3

Д.С. Янковский, Ю.Г. Антипкин*,
Г.С. Дымент, Т.К. Знаменская*,
Е.Е. Шунько**, Ю.В. Давыдова*

ООО фирма «О.Д. Пролисок»,
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
Национальной академии медицинских наук Украины»*,
Национальная медицинская академия им. П.Л.Шупика**
(г. Киев, Украина)

МИКРОБНАЯ ЭКОЛОГИЯ
НОВОРОЖДЕННЫХ: ОСОБЕННОСТИ
ФОРМИРОВАНИЯ МИКРОБИОМА
И ПРОФИЛАКТИКА ЕГО НАРУШЕНИЙ

Ключевые слова. Микробиом, плацента, микро-
биота, индигенная микрофлора, некротичес-
кий энтероколит, пробиотики, «Симбитер®».

Резюме. В обзоре представлены современные данные, касающиеся вопросов формирования микробной экологической системы у новорожденных. Особое внимание уделено влиянию индигенной микрофлоры, населяющей различные биотопы организма беременных, на здоровье младенцев. Приведены результаты ряда исследований, показывающих перспективность применения в неонатологии пробиотиков.

Прогресс в области микробной экологии человека последних лет существенно изменил укоренившиеся представления о роли нормальной микрофлоры в поддержании здоровья ребенка, начиная с внутриутробного этапа развития плода. Оказалось, что роль микроорганизмов в функционировании организма человека на самой ранней стадии его развития является более глобальной, чем представлялось ранее. В этой связи достаточно сенсационными для исследователей и клиницистов оказались результаты ряда недавних исследований, которые поставили под сомнение стерильность условий плацентарного периода развития плода и пошатнули уже ставшее классическим утверждение о том, что первое знакомство организма младенца с живой микрофлорой происходит в родовых путях матери.

Еще недавно в качестве одной из базовых функций плаценты, наряду с ее питательной, транспортной, дыхательной, выделительной и эндокринной деятельностью, рассматривалась защита плода от проникновения в него вредных веществ и живых клеток микроорганизмов. Выявление микроорганизмов в плодных водах диагностировалось как плацентарная недостаточность с высоким риском серьезных осложнений беременности, вплоть до ее прерывания.

Длительное поддержание учеными концепции о стерильных условиях нормального развития плода в полости матки в определенной степени объясняется тем, что преобладающая часть индигенной микрофлоры не культивируется в условиях *in vitro*, в связи с чем не могла быть выявлена классическими микробиологическими методами. Прогрессу в области изучения механизма становления микробиоты ребенка явился запуск в 2007 году глобального международного проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), который объединил около 200 ученых из 80 мультидисциплинарных исследовательских институтов. Вооружение в рамках этого проекта научных лабораторий

современными генетическими методами исследований дало возможность обнаруживать в различных биотопах организма микробы, плохо культивируемые в обычных условиях, что позволило впоследствии выявить микроорганизмы в плаценте и меконии новорожденных младенцев.

Первые сведения о том, что микробиом может формироваться у млекопитающих еще до рождения, появились в 2008 году. Исследователи из университета Комплутенсе в Мадриде (Complutense University of Madrid) добавляли в корм беременным мышам молоко, содержащее меченые микроорганизмы. За день до назначенного срока родов мышам провели кесарево сечение в стерильных условиях, а у новорожденных мышей исследовали меконий, в котором обнаружили меченые бактерии [70].

В 2009 году американские исследователи опубликовали данные об изоляции из человеческой плаценты ДНК бифидобактерий и лактобацилл [106]. Была изучена плацента 34 пациенток. Использование метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило выявить в исследуемых образцах ДНК бифидобактерий и лактобацилл. Поскольку культивированием на питательных средах живые микроорганизмы обнаружить не удалось, авторы этого исследования предположили возможность транслокации молекул нуклеиновых кислот через плацентарную оболочку. По мнению исследователей, функция обнаруженных в плаценте нуклеиновых кислот может заключаться в способствовании более раннему, чем предполагалось ранее, развитию иммунных механизмов Th-1-типа через активацию Toll-9-подобного рецептора.

Способность микробиоты беременной женщины преодолевать плацентарный барьер была доказана в 2012 году группой ученых из Университета Валенсии, обнаружившей бактерии в меконии новорожденных детей [66]. Собрав и заморозив меконий от 20 новорожденных и удалив впоследствии внешние слои образцов, чтобы исключить те микроорганизмы, которые

попали в организм ребенка из окружающей среды после рождения, исследователи провели генетический анализ полученного субстрата. В результате они обнаружили в меконии ДНК молочнокислых бактерий рода *Lactobacillus* и энтеробактерий вида *Escherichia coli*. Примерно у половины новорожденных доминирующими оказались лактобациллы, в то время как у другой половины преобладала кишечная палочка. Зависимость соотношения между лактобациллами и эшерихиями от различных внешних факторов и физиологических особенностей организма матери четко установлена не была, однако исследователи предположили, что состав микробиома новорожденных зависит от образа жизни беременной женщины, ее диеты и физической нагрузки.

Позже присутствие микроорганизмов в меконии было подтверждено другими исследованиями [60, 89]. Авторы этих работ установили, что преобладание в меконии условно-патогенных бактерий ассоциировалось с предрасположенностью младенцев к аллергическим и респираторным заболеваниям.

В 2014 году исследователи из Техасской детской больницы в Хьюстоне определили генетические последовательности бактерий из плацент 320 женщин. Ткани брались сразу же после родов, изнутри плаценты, то есть отобранные образцы не соприкасались с микробиотой родовых путей. В исследованных тканях был обнаружен удивительно широкий спектр бактерий. Выявление этого микробного сообщества свидетельствует о существовании уникального плацентарного микробиома, который, бесспорно, представляет важнейшее значение для развития плода и последующего становления микробной системы ребенка [34].

Используя метагеномный анализ, ученые обнаружили в плаценте бактерии пяти основных таксонов микробиома взрослого человека. Это представители типов: *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Fusobacteria* [12, 14, 116]. Главной неожиданностью для ученых стало то, что эти микроорганизмы отличались от кишечных и вагинальных микросимбионтов женщин, но оказались идентичными бактериям, широко представленным в составе биоценоза ротовой полости. При этом плацентарный микробиом женщин, родивших преждевременно (до 37 недели беременности), имел существенные отличия по сравнению с составом микробиома родильниц, выносивших ребенка полный срок. В связи с этим был сделан вывод, что патологический микробиом плаценты может быть фактором риска преждевременных родов. Кроме того, как установили исследователи, на состав плацентарной микрофлоры негативно влияют перенесенные матерью до родов инфекционные заболевания, в первую очередь, инфекции мочевыводящих путей в первый триместр беременности [116].

Следует отметить, что микрофлора ротового происхождения обнаруживались в амниотической жидкости женщин и ранее. Так еще в 2002 году появилось сообщение об изоляции из околоплодных вод беременных с запланированным кесаревым сечением фузобактерий и стрептококков, идентичных микрофлоре ротовой полости. Но тогда исследователи сделали вывод о возможности инфициро-

вания околоплодных вод условно-патогенными микроорганизмами за счет их транслокации из ротовой полости по кровотоку, и предложили рассматривать этот феномен в качестве одного из маркеров осложненной беременности [39].

Выявление в плаценте собственной микробной экологии, которая, бесспорно, оказывает существенное влияние на рост и развитие плода, в том числе на формирование его микробиома, свидетельствует о более масштабном влиянии микробной системы женщины на здоровье ребенка, чем предполагалось еще недавно. Кроме того, полученные результаты являются еще одним доказательством справедливости положения о тесной взаимосвязи локальных биоценозов организма, объединенных в единую микробную экологическую систему, участвующую в самых различных функциях и реакциях других органов и систем, обеспечивая и поддерживая гомеостаз.

Таким образом, в нормальных условиях адаптация ребенка к жизни в микробном мире начинается задолго до рождения и от качества внутриутробного микробного окружения зависит как развитие плода, так условия рождения и постнатального здоровья и развития ребенка. Встреча с физиологическими микроорганизмами уже в утробе матери – это важнейший механизм длительной адаптации плода и его иммунологического аппарата к жизни в мире микробов, в который он попадет после рождения. В этой связи чрезвычайно важным представляется оздоровление микробиома женщины еще на стадии планирования беременности с дальнейшим поддержанием его нормального состояния на протяжении всей беременности и периода грудного вскармливания ребенка, то есть в периоды максимального воздействия микробиоты женского организма на формирование у ребенка собственного микробиома. При этом внимание должно уделяться не только состоянию кишечного и вагинального биоценозов, но и всех остальных биотопов организма, включая ротовую полость.

После рождения организм ребенка пополняет свой начальный пренатальный микробиом, прежде всего, биотой родовых путей матери и ее кожи. Этот второй этап колонизации чрезвычайно важен для формирования полноценной микробной системы. Дети, рожденные путем кесарева сечения и лишены поступления в биотопы вагинальной и кишечной микрофлоры матери, отличаются более длительным и болезненным конструированием биоценозов, чаще подвергаются колонизации госпитальными штаммами, развитию дисбиозов и инфекционных заболеваний [9, 17, 20, 25, 28].

Важнейшее значение имеет поступление в пищеварительный тракт младенца сразу же после рождения первых порций молозива, содержащего не только ценные питательные, иммунные и бифидогенные факторы, но и живую микрофлору [20, 47, 51, 76, 90, 95, 100].

Если ранее существовало мнение об относительной стерильности молока здоровых женщин и возможную контаминацию его только микрофлорой кожи в области молочных желез, то в последнее время установлено существование специфического микробиома грудно-

го молока. Бактериальное сообщество данного физиологически ценного для младенца субстрата, бесспорно, выполняет важные функции в становлении его микробной экологической системы. Согласно результатам работы группы испанских и финских ученых, молоко здоровой женщины содержит сотни видов различных бактерий [83, 84]. Причем наибольшим разнообразием отличается молозиво, в котором ученые обнаружили более 700 видов микроорганизмов.

В нормальных условиях микробиота женского молока представляет собой дополнительную дозу физиологических бактерий, попадающих *per os* в пищеварительный тракт ребенка. Это эффективный природный синбиотик, играющий существенную роль в оптимизации становления микробиома в постнатальном периоде. С увеличением периода лактации состав молока меняется в сторону уменьшения видового разнообразия, что ассоциируется с увеличением разнообразия собственной микрофлоры младенца и снижением потребности в притоке такого видового разнообразия микрофлоры с молоком. Большое значение на этом этапе, очевидно, приобретает усиление формирующегося микробиома за счет бифидогенных и иммунных факторов молока.

Известно, что в период лактации физиологические бактерии накапливаются в значительном количестве на поверхности сосков и ареол молочных желез здоровой кормящей женщины, откуда также поступают в молоко и пищеварительный тракт ребенка, укрепляя формирующийся микробиом [47, 76]. То есть природой предусмотрен целый ряд факторов, способствующих заселению биотопов ребенка физиологической микрофлорой, усиливающей его адаптационные механизмы при переходе в новую, значительно более агрессивную среду обитания.

Сроки первого прикладывания к груди и грудное вскармливание ребенка вносят существенный вклад в формирование здорового микробиома. Дети, получающие грудное молоко, отличаются от детей, вскармливаемых адаптивными смесями, более здоровым кишечным микробиоценозом с преобладанием бифидобактерий и лактобацилл, имеют лучшую устойчивость к инфекционным заболеваниям, для них характерно более физиологичное развитие механизмов иммунного ответа [17, 20, 21, 47].

Проследив некоторые закономерности становления микробиома у практически здоровых детей, американские ученые пришли к выводу о важнейшем значении в этом процессе изменений состава пищи и возраста ребенка [73]. С увеличением возраста младенца и при введении прикорма значительно возрастает филогенетическое разнообразие микробиома [73, 96]. Если в первые недели после рождения в метагеноме кишечного сообщества ребенка в преобладающем количестве обнаружены гены, ответственные за ферментацию лактозы и олигосахаридов женского молока, то с введением в рацион твердой пищи отмечено резкое возрастание числа генов, ассоциированных с расщеплением растительных углеводов, деградацией ксенобиотиков, синтезом расширенного спектра короткоцепочечных жирных кислот,

биосинтезом витаминов и аминокислот. Таким образом, одним из важнейших регуляторов состава и функционального разнообразия микробиома, соответствующего различным возрастным этапам жизни, является рацион питания ребенка. При завершении периода грудного вскармливания микробиом ребенка очень быстро становится идентичным микробиому взрослого человека, что наделяет его новыми свойствами, в том числе способствует эффективному использованию в качестве энергетического и пластического материала нутриентов новой, более сложной пищи.

Огромный биологический потенциал микробиома и его уникальная роль в формировании и поддержании здоровья ребенка свидетельствует о необходимости усиления внимания ученых и практикующих врачей к вопросу оптимизации процесса становления микробной системы в пери- и постнатальном периодах и сохранения его в здоровом состоянии в дальнейшем.

В связи с чрезвычайно сложным, мультифакторным и многоэтапным процессом физиологической микробной колонизации новорожденные и дети раннего возраста представляют наиболее уязвимый контингент населения относительно серьезности последствий расстройств микробиологического характера. Если у взрослых и детей старшего возраста дисбиозы обусловлены нарушением уже сформированного микробиома, то у детей раннего возраста дисбиозы развиваются на фоне нарушения природных, очень хрупких механизмов первичного становления микробиоты. Неонатальные микробиологические расстройства очень быстро хронизируются и сформированный в раннем возрасте патологический микробиом в дальнейшем очень сложно поддается восстановлению. Вместе с тем, находящийся в стадии становления микробиом новорожденного значительно легче возвратит к нормальному процессу, чем постоянные микробиомы детей и взрослых.

Поскольку микробиологические процессы, происходящие на первом году жизни, особенно в неонатальном периоде, закладывают фундамент для дальнейшего здоровья ребенка, вопросы становления микробиома, регулирующего взаимоотношения между организмом и окружающей средой и способствующего оптимальной адаптации ребенка к внеутробным условиям жизни, заслуживают большого внимания.

Формирование микробиома младенца происходит в неразрывной связи с онтогенетическим развитием мукозального и системного иммунитета, физиологическим созреванием и развитием органов пищеварительной, нервной и эндокринной систем. Поэтому нормальный процесс заселения биотопов физиологической микробиотой, прежде всего, препятствует нарушениям в этих звеньях гомеостаза, также предотвращает развитие патологии, ассоциированной с нарушением витаминного и минерального обмена, в частности рахита, железодефицитной анемии и др. [44, 61, 62, 67, 72, 94, 98, 110, 119].

Несмотря на то, что процесс формирования микробиома занимает достаточно длительный период времени, начиная еще с внутриутробного периода

жизни, уже первые микроорганизмы, попадающие в организм, активно включаются в процессы его жизнедеятельности, определяя физиологическое или патологическое развитие иммунной системы и других жизненно важных органов и систем. Поэтому использование профилактических мероприятий, способствующих оптимизации становления здорового микробиома и предупреждения его патологических изменений, как у женщины, так и у ее ребенка, играют огромную роль в формировании и сохранении здоровья детей.

В связи с тем, что ключевую роль в формировании микробиома младенца играет микрофлора матери, причем практически всех локальных биоценозов (кишечника, урогенитальной системы, кожи, ротовой полости, молочных протоков) и на всем этапе беременности и грудного вскармливания, микробиологическое здоровье женщины является основным фактором, определяющим становление и функционирование микробиома ребенка. Даже покидая организм матери, иммунологически незрелый организм новорожденного в первые недели жизни, то есть в период наиболее активного формирования его собственной микробной экосистемы, оказывается полностью зависимым от активности индигенной микробиоты матери. Ее здоровая ротовая, вагинальная, кишечная, кожная и молочная микрофлора при поддержке иммунных и пребиотических факторов грудного молока, способствующих селективной пролиферации в биотопах ребенка наиболее физиологичных для его организма бактериальных симбионтов, благоприятствует становлению у новорожденных физиологического микробиома и благополучной постнатальной адаптации организма [9, 10, 20, 21, 29, 33].

В то же время, патологический микробиом матери является источником инфицирования ребенка микрофлорой, опасной для здоровья новорожденного. Это свидетельствует о необходимости ответственного отношения женщины и наблюдающего ее врача к состоянию микробной экологической системы с целью своевременного предупреждения развития или усугубления дисбиотических нарушений.

Учитывая серьезность последствий микробиологических расстройств, как для здоровья матери, так и ребенка, очевидна необходимость проведения оздоровительных мероприятий у женщины еще до наступления беременности, а также у новорожденных групп риска, начиная с первых дней жизни. Коррекция микробиоценоза организма женщины до начала беременности, а затем весь срок вынашивания ребенка, способствует формированию оптимального микробиологического и иммунного гомеостаза в системе мать-плацента-плод и физиологической микробной колонизации организма новорожденного [4, 30, 31]. При отсутствии профилактических мероприятий у младенца могут сформироваться устойчивые нарушения микробиома, которые с увеличением возраста устранить значительно сложнее, поскольку патологический биоценоз успевает запустить развитие хронических нарушений в различных органах и системах и, прежде всего, в иммунной системе [9, 20, 32, 38, 46].

Актуальность проблемы дисбиозов у женщин, особенно во время беременности и послеродовом периоде, и у новорожденных способствовала активизации исследований в области пробиотической профилактики и терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Результаты исследований приводят к выводу, что пробиотики должны стать обязательным компонентом схем подготовки женщин к зачатию, профилактике осложненной беременности и родов, а также реабилитации женщин после внутрибольничного инфицирования, перенесенных гнойно-септических процессов и другой патологии, ассоциированной с микробиологическими нарушениями.

На сегодняшний день накоплен достаточно обширный положительный опыт лечебно-профилактического применения пробиотиков с целью профилактики и устранения дисбиотических нарушений у женщин на всем протяжении периода беременности и в послеродовом периоде [6, 11, 45, 56, 65, 87].

Большая часть научных публикаций в этой области посвящена лечению женщин с бактериальным вагинозом, поскольку данная форма дисбиотической патологии является серьезным риском осложнения беременности и родов. Во многих случаях, протекая бессимптомно, вагинальный дисбиоз не только может оказать существенное влияние на здоровье самой женщины, течение ее беременности и послеродового периода, но и привести к патологическим изменениям микробиома младенца и развитию ассоциированных с этим заболеваний [4, 11, 20].

По данным В. Anderson [37], у 84,6% беременных с задержкой развития плода был обнаружен бактериальный вагиноз в сочетании с инфекциями, передающимися половым путем, что подтверждает важность пробиотической подготовки женщин к беременности и родам. В свою очередь, Orendi J.M. et al. [93] сообщают, что внутриутробная инфекция, возникающая при усложнении дисбиоза беременной, является одним из механизмов генеза 25–40% преждевременных родов. Результаты исследований австралийских ученых показали, что амниотическая жидкость женщин, родивших преждевременно, в отличие от женщин, родивших в срок, содержит значительное разнообразие условно-патогенных микроорганизмов (не менее 18 таксонов). Среди микроорганизмов, выявленных культивированием и методом ПЦР, кроме бактерий, оказались также условно-патогенные грибы вида *Candida albicans*. По мнению исследователей, выявленное ими бактериально-грибковое сообщество является серьезным фактором осложнения беременности, поскольку количество видов условно-патогенной флоры ассоциировалось с тяжестью патологических процессов [52].

Пробиотическая терапия или профилактика на основе физиологической микрофлоры является наиболее безопасным методом восстановления или поддержания биоценоза женщины, особенно беременной и защиты плода от инфицирования опасной микрофлорой. Пробиотические бактерии могут воздействовать на вагинальный биоценоз как непосредственно, так и путем мо-

дуляції імунних механізмів. Установлено, що деякі пробіотическіе лактобацилли способны проникати через дисбіотическую біопленку і руйнувати її за рахунок синтезу бактеріоцинів, жирних кислот, перекиси водороду і других біологіческіе активних метаболітів [102].

Результати плацебо-контролюємих іслєдованій показали, що у доношенних новорожденних, получаючих с першого дня життя пробіотик на основі лактобацилл вида *Lactobacillus plantarum*, наблюдалась колонізація слизистих молочнокислими бактеріями, которые подавляли проліферацію условно-патогенної грамотрицательної флори, преобладающей у дітей, получаючих плацебо [101].

Назначення комплексної пробіотическої профілактики вагітним жінкам с сердечно-судинними захворюваннями, асоційованими с порушеннями мікробіоценозу кишечника і влагалища, спосібствовала улущенню станія здоров'я новорожденних. Жінки приймали мультипробіотики із серії «Сімбітер®» інтравагінально і per os. Крім того, перед родами і після них мультипробіотическої суспензією обробляли соски і ареоли молочних желез наблюдаємих пацієнток. Трьохмісячне спостереження показало, що у новорожденних от матерей, прошедших комплекс пробіотическої підготовки, легше протекав період неонатальної адаптації, у цих дітей швидше формувалась фізіологіческіе мікробіом, значительно реже развивались інфекційні і неврологіческіе захворювання [15, 16].

Двійне слєпе плацебо-контролюєме іслєдование среди 62 пар мати-младенець, показало, що пробіотики, применяєме во время вагітності і годування грудью, способны усилити імунотективний потенціал грудного годування і захитити ребенка от атопіческого дерматита в теченіе перших двох лет життя. При этом у матерей, получавших пробіотики во время вагітності і лактації, отмечалось увеліченіе в молоке уровня противовоспалительного цитокина TGF- β [97].

Рядом іслєдованій установлено, що ефективність профілактики порушень мікробної системи і захворювань, асоційованих с ними, у дітей значительно повышается при комплексном примененіи пробіотиків у матери і младенца [11, 88, 102].

Автори рандомізованого плацебо-контролюємого іслєдованія пришли к выводу, що іслєдование пробіотиків в дієте матери перед родами і затем у младенцев, находящихся на грудном годуванні, положительно влияет на процесс созревания імунитета кишечника у дітей першого года життя. Общие уровні IgM, IgA, і IgG к 12-місячному возрасту были более высокими у дітей, которые в теченіе трех місяців были іслючительно на грудном годуванні с добавлением пробіотика, чем у грудных дітей, получаючих вместо пробіотика плацебо [88].

Dotterud C.K. et al. в рандомізованом плацебо-контролюємом іслєдованіи показал значительное сниженіе риска развития алергіческіе захворювань (екзєми і/или атопіческо-

го дерматита) у дітей до двохлітнього возраста, матери которых получали пробіотики на основі лактобацилл і бифідобактерій, начиная с 36 недели вагітності до трех місяців после родов в період грудного годування младенца [55].

Ведущей причиною неонатальної смертності і дєтської інвалідності являються преждевременные роди. Недоношенніе новорожденніе, отличающиеся незрелостью пищеварительного тракта і недостаточной подготовкой слизистих к заселенію их фізіологіческої мікрофлорой, составляют групу повышенного риска по развитию некротического энтероколита, сепсиса, мєнінгіта і других серьезных заболеваний с высокой степенью смертності.

Часто угрозой життя недоношенних дітей являються условно-патогенніе гриби рода *Candida*, которые значительно стимулируються медикаментозной терапією, особливо антибіотиками. Опасность неонатальных кандидозов заключается в высоком патогенном потенціалі возбудителів, их способности вызывать у недоношенних дітей сепсис і тяжєлєе неврологіческіе захворювання [41, 81, 92].

С примененіем метабеномного аналіза мікробіома недоношенних новорожденних с малой массой тела установлена высокая концентрація в составе их кишечного біоценозу агресивних видов грибів рода *Candida*, характеризуючихся высокой інвазивной активністю [75, 82].

Риск інвазивних грибкових інфекцій значительно выше у недоношенних дітей с очень малой массой тела при рожденіи, которые в комплексе інтенсивной терапії получают антибіотики. В настоящее время не существует ни одного антибактеріального средства, которое действовало бы іслючительно на патогенніе мікроорганізми, не затрагивая індігенную флору. Асоційованніе с приемом антибіотиків порушення мікробіоценозу кишечника, сопровождающиеся сниженіем колонізаційної резистентності організма, создают благоприятные условия не только для інфіцирования большого экзогенными нозокоміальными штаммами, но і для повышения вирулентності условно-патогенних представителей аутофлоры. В біоценозе дітей с очень низкой массой тела после проведенной антибіотикотерапії отмечается бедное видовое разнообразіе бактеріальной флоры с преобладаніем антибіотикорезистентных бактерий, в частности представителей видов *Staphylococcus aureus* і *Enterococcus faecium*, которые во многих случаях становятся етіологіческім фактором развития сепсиса [79, 80, 91, 105].

Іслєдованія групу учєних із Вагенінгенского університета (Нідєрланды) показали, що іслєдование антибіотиків у матери или ребенка препятствует формированію нормального мікробіома, даже при наличиі грудного годування младенца. У цих дітей в составе кишечной мікрофлоры преобладали энтерококки, клострідії і єшеріхії при полном отсутствіи бифідобактерій [57]. Показано, що отдельные пробіотики на основі лактобацилл способны уменьшить риск гастроінтєстінальної колонізації *Candida* і позднего сепсиса у недоношенних

новорожденных, находящихся в отделении интенсивной терапии. Дети, принимающие пробиотики, характеризовались также меньшей частотой неврологических нарушений на первом году жизни по сравнению с контрольной группой [103].

Использование инактивированного пробиотика на основе бифидобактерий и лактобацилл приводило к улучшению качественного состава кишечной микрофлоры и увеличению в фекалиях недоношенных младенцев секреторного иммуноглобулина А [48].

Антибиотико-ассоциированная диарея (ААД) – еще один пример негативного воздействия антибиотиков на организм младенца. Этиологическим фактором ААД большинство исследователей считают клостридии, в частности вида *Clostridium difficile*. Эти микроорганизмы вызывают около 10-20% всех случаев ААД (псевдомембранозный колит). Французские ученые, основываясь на результатах своих исследований, пришли к выводу, что к колонизации новорожденных клостридиями не всегда приводит антибактериальная терапия. Этими микроорганизмами насыщена сама госпитальная среда, которая в большинстве случаев является источником колонизации детей [58]. Напротив, по данным S. Matsuki и соавт. [85], инфицирование новорожденного клостридиями в родильном доме происходит от матери. Установлено, что 50-70% новорожденных могут быть бессимптомными носителями *Clostridium difficile*, что связывают с низкой колонизационной резистентностью кишечника детей раннего возраста. Прием антибиотиков может селективно увеличивать агрессивный потенциал клостридий и способствовать развитию болезни.

Помимо *Clostridium difficile*, возбудителями антибиотико-ассоциированной диареи у новорожденных и детей раннего возраста могут быть представители видов *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella* sp., *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida* и др. По данным метаанализа, проведенного в 2010 г. G. Bernaldo Aponte с соавт., пробиотики могут быть эффективными при хронической (персистирующей) диарее у детей. Включение пробиотиков на основе физиологических бактерий в схему лечения способствовало сокращению кратности стула и длительности заболевания. Неблагоприятных побочных эффектов используемых пробиотиков в исследовании выявлено не было [42]. В Кокрановском систематическом обзоре [71] показана эффективность некоторых пробиотиков в профилактике развития ААД у грудных детей. Анализ 16 исследований, в которых участвовали 3432 ребенка, позволил сделать вывод, что дозы пробиотических бактерий выше 5×10^9 клеток в сутки достоверно снижают риск развития ААД у детей грудного возраста.

Профилактический эффект в отношении острых кишечных заболеваний у младенцев в ряде исследований показали бифидосодержащие пробиотики [35, 111]. Авторы подчеркивают штаммо- и дозозависимый эффект используемых препаратов. Использование трехштаммовой пробиотической смеси показало повышение эффективности лечения детей раннего возраста, что выражалось

в уменьшении остроты диареи и продолжительности пребывания детей в стационаре [49].

Все больше накапливается данных относительно более высокой эффективности поливидовых пробиотиков. Клинические исследования показали, что они оказались более действенными при лечении детей с антибиотико-ассоциированной диареей. Эффективность поливидовых пробиотиков также продемонстрирована на животных [112].

Согласно современным рекомендациям, все больные, получающие антибиотики, должны пройти курс пробиотической профилактики. Бесспорно, что данные рекомендации должны базироваться на результатах экспериментального и клинического изучения чувствительности пробиотических микроорганизмов к различным антибактериальным препаратам. В некоторых исследованиях показано, что прием пробиотика на основе молочнокислых бактерий способен предотвратить снижение популяций кишечных лактобацилл, связанное с применением антибиотиков [40, 64, 99, 113, 120]. В других сообщениях подчеркивается, что одновременный прием антибиотиков с пробиотиками возможен только с учетом резистентности пробиотических микроорганизмов к используемым антибактериальным препаратам. В этом отношении более эффективными являются поливидовые пробиотики [7, 74, 86].

На базе кафедры детских инфекций Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца проведены исследование, в котором изучали эффективность включения отечественного мультипробиотика «Симбитер®» в комплексное лечение детей с инфекционной патологией (гнойный менингит, лакунарная ангина, пневмония). Контрольной группе детей (n=36) назначали стандартную терапию основного заболевания, в том числе и антибактериальные средства (пенициллин, цефтриаксон, цефотаксим). Основная группа (n=34) дополнительно получала мультипробиотик «Симбитер®», который отличается резистентностью к наиболее распространенным антибактериальным средствам. Препарат назначался на весь период антибиотикотерапии и в течение 10 дней после ее отмены. Применение мультипробиотика «Симбитер®» позволило уменьшить выраженность основных побочных симптомов антибиотикотерапии со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, боль в животе, вздутие живота, рвота), что позволило авторам исследования сделать вывод о целесообразности его включения в комплексную терапию инфекционных заболеваний [7].

Одной из основных причин смертности у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении является некротический энтероколит (НЕК) [43, 50, 91]. Это заболевание быстро поражает слизистую оболочку кишечника и может стать основанием для удаления его части. Достаточно эффективным средством профилактики НЕК является грудное молоко, способствующее заселению кишечника полезной микрофлорой, оказывающей оздоровительную функцию на слизистую оболочку и повышающей защитную функцию организма. Для усиления благоприятного воздействия груд-

ного молока целесообразно энтеральное использование пробиотиков. У новорожденных, которые не получают грудного молока, профилактика развития некротического энтероколита за счет обогащения рациона питания пробиотическими добавками, оптимизирующими процесс формирования здорового микробиома, является крайне необходимой. Многие исследования показали целесообразность использования пробиотиков для этой цели [50, 59, 77, 78, 104, 105, 107, 114].

Метаанализ 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которые были включены 1425 недоношенных новорожденных, показал, что энтеральное введение пробиотиков значительно уменьшает количество случаев тяжелого некротического энтероколита у детей и, кроме того, приводит к достоверному снижению смертности от этого заболевания детей с массой тела при рождении менее 1000 г [36]. Авторы исследования уверены в необходимости широкого использования пробиотиков в профилактических целях у недоношенных детей.

Рандомизированное исследование, проведенное на Тайване среди 367 детей с очень низкой массой тела при рождении, показало, что ежедневное двукратное назначение пробиотика, содержащего штаммы видов *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium infantis*, на фоне грудного вскармливания снижает частоту и тяжесть некротического энтероколита [78].

В другом плацебо-контролируемом исследовании в перинатальном центре Shaare Zedek (Израиль) из 72 младенцев с очень низкой массой тела, получавших пробиотическую смесь, состоящую из представителей видов *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* и *Bifidobacterium bifidum*, у 3 (4%) был диагностирован некротический энтероколит. В то же время, в группе контроля, состоящей из 73 детей, находившихся на грудном или смешанном вскармливании, заболели 12 детей (16,4%). При этом тяжелая форма некротического энтероколита (стадия 2 или 3 по Bell) в пробиотической группе развилась у 1 ребенка из 72 (1%), а в группе контроля - диагностировано 10 таких случаев среди 73 пациентов (14%) ($P=0,013$) [43].

В обзоре, выполненном японскими учеными, суммированы данные клинических исследований, проведенных в Токио и касающихся пользы от применения штамма бифидобактерий из вида *Bifidobacterium breve* у недоношенных новорожденных [118].

Для оценки защитного эффекта пробиотического штамма *B. breve* M-16V в отношении профилактики развития НЕК и других инфекционных заболеваний у недоношенных новорожденных было проведено клиническое исследование с участием 338 детей, родившихся с очень низкой массой тела (общая продолжительность исследования составила 5 лет). Пациентам назначался пробиотик *B. breve* M-16V в дозе 109 КОЕ/сутки с первых часов после рождения, группу контроля составили 226 недоношенных детей, не получавших пробиотик. Как оказалась, частота некротического энтероколита была статистически достоверно меньше в группе применения бифидобактерий по сравнению

с контролем. Общая частота инфекционных заболеваний также была статистически достоверно ниже в группе применения пробиотика.

Deshpande G. et al. [54] на основании метаанализа рандомизированных контролируемых исследований показывают, что профилактическое использование пробиотиков у недоношенных новорожденных снижает заболеваемость НЕК на 30%, независимо от используемого пробиотика.

Таким образом, назначение пробиотиков на основе физиологических бактерий является весьма эффективной мерой профилактики НЕК и других инфекционных заболеваний у недоношенных новорожденных. Результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют в пользу применения пробиотиков с доказанной эффективностью для профилактики развития этой тяжелой патологии.

Несмотря на позитивные результаты исследований лечебного и профилактического использования пробиотиков в неонатологии, некоторые специалисты не рекомендуют применение пробиотиков у глубоко недоношенных детей во время острого заболевания, в частности сепсиса или НЕК, в связи с отсутствием убедительных доказательств их эффективности и безопасности в таких клинических случаях. Данные опасения в большей степени обусловлены описанными в литературе случаями сепсиса с обнаружением в крови штаммов некоторых лактобацилл и сахаромикетов, входящих в состав применяемых в лечении пробиотиков [53]. Вместе с тем, уже полученные позитивные результаты исследований свидетельствуют о целесообразности и перспективности продолжения исследований в данном направлении.

Частой проблемой у детей первых месяцев жизни являются кишечные колики. В подавляющем большинстве случаев колики возникают вследствие приспособления желудочно-кишечного тракта ребенка к новым условиям [117]. Поскольку при частых коликах у детей выявляются нарушения в становлении кишечной микробиоты, предлагается введение в рацион пробиотических смесей [108].

Исследование итальянских ученых из Туринского университета показывает позитивное воздействие отдельных пробиотических лактобацилл на состояние новорожденных и детей первых месяцев жизни при кишечных коликах. Похожие результаты показали и другие исследования [63, 69]. Пробиотики на основе молочнокислых бактерий, по данным исследователей, наряду с уменьшением интенсивности кишечных коликов, уменьшали частоту срыгиваний и рвоты, благоприятно влияли на перистальтику кишечника недоношенных новорожденных. Francesco Savino с коллегами было установлено, что в кишечной микрофлоре у детей, страдающих коликами, в гораздо меньшем количестве содержатся молочнокислые бактерии и чаще встречаются анаэробные грамотрицательные микроорганизмы. Семидневный курс использования лактобациллярного пробиотика в рандомизированном слепом проспективном исследовании показал значительное снижение симптомов проявления коликов у 95% младенцев, по сравнению с контрольной группой детей, где только 7% ответили на терапию симетиконом ($p < 001$) [107].

Исследования показали, что грудное вскармливание и добавление пробиотиков на основе бифидобактерий может поддержать оптимальный состав микробиоты кишечника и улучшить ответ на вакцины в раннем детском возрасте. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что преобладание у детей в раннем возрасте в микробиоте кала бифидобактерий может стимулировать развитие вилочковой железы и иммунологические ответы как на пероральные, так и на парентеральные вакцины. В то же время, уменьшение в составе микробиоты количества бифидобактерий и увеличение популяций условно-патогенных микроорганизмов может способствовать возникновению системного воспаления, развитию иммуносупрессии и менее выраженному ответу на введение вакцин [68, 86].

Кроме того, патологическая микробиота может непрямым образом изменять ответ на введение вакцин путем модификации механизмов развития Т-лимфоцитов. Huda M. N. с коллегами подчеркивают, что пробиотики особенно полезны детям раннего возраста, которые подвержены частым инфекционным заболеваниям, госпитализациям и, в связи с этим, назначению антибиотиков, повреждающих микробиом ребенка. Исключительно грудное вскармливание и использование пробиотиков, содержащих физиологические бактерии, способствует поддержанию оптимального состава микробиоты, ее функциональной активности и улучшению за счет этого ответа на вакцинацию в раннем детском возрасте [68].

Предполагается, что процесс формирования микробиома определяет предрасположенность ребенка к аллергии. Исследования Shreiner A. с соавт. показали заметные различия в составе кишечной микрофлоры здоровых и лиц, склонных к аллергическим реакциям, а также, возможность облегчения проявлений аллергии путём использования пробиотиков [109].

Ряд исследований, посвященных изучению влияния пробиотиков, принимаемых матерью и ребенком в перинатальный и постнатальный периоды, показывают перспективы пробиотической профилактики развития атопических заболеваний у младенцев. Очень важно при этом использование пробиотиков как беременными, так и детьми после рождения [5, 55, 97].

Показаны перспективы использования отечественных мультипробиотиков группы «Симбитер®» для профилактики и лечения атопических заболеваний [2, 5]. Так, при их клиническом использовании отмечалась выраженная позитивная клиническая динамика кожных проявлений заболевания на фоне позитивной динамики иммунологических и микробиологических показателей.

Появляется все больше обнадеживающих результатов исследований, подтверждающих целесообразность использования пробиотиков для профилактики у детей респираторных заболеваний. Двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование было проведено с 1 декабря 2000 г. по 30 сентября 2002 г. в 14 центрах по уходу за ребенком в области Беэр-Шева (Израиль). В исследовании были включены здоровые доношенные дети возрас-

том от 4 до 10 месяцев. Продолжительность наблюдения для каждого участника составила 12 недель. Использование пробиотиков на основе лактобацилл и бифидобактерий показало значительное снижение частоты заболеваемости детей респираторной патологией, сокращение продолжительности болезни и позволило уменьшить дозу применяемого в терапии антибиотика [115].

В течение трех месяцев (ноябрь 2009 г. – декабрь 2010 г.) проводились рандомизированные плацебо-контролируемые исследования эффективности мультипробиотика «Симбитер®» в профилактике сезонных респираторных заболеваний детей, проживающих в закрытых детских учреждениях. В исследованиях участвовали 110 здоровых детей возрастом от 1 месяца до 4 лет. Дети не получали никаких средств химиопрофилактики респираторных заболеваний в период проведения исследований и последующий период наблюдения. Исследования показали, что дети, принимающие мультипробиотик, значительно реже болели респираторной патологией. При этом тяжесть заболевания и длительность основных симптомов была меньше, по сравнению с детьми контрольной группы. Легкое течение болезни у детей «пробиотической группы» уменьшает вероятность развития осложнений болезни и исключает необходимость назначения антибактериальных препаратов [8].

Длительные наблюдения украинскими учеными (ГУНИИПАГ) показали, что курсовое назначение мультипробиотиков «Симбитер®» и «Апибакт®» детям с частыми респираторными заболеваниями, рецидивирующими бронхитами, с ревматическими болезнями оказывает выраженное позитивное воздействие на организм. Дети из группы риска, прошедшие профилактические курсы приема мультипробиотиков с первых дней жизни, в 2,3 раза меньше болеют острыми инфекционными заболеваниями желудочно-кишечного и респираторного тракта, в 2,1 раза – аллергическими заболеваниями и в 3,6 раза реже требуют лечения в условиях стационара [1].

Таким образом, в настоящее время, учитывая многочисленные результаты исследований, целесообразность использования пробиотиков для профилактики и устранения дисбиотических нарушений у детей является общепризнанной и неоспоримой. Вместе с тем, вопрос о профилактическом использовании пробиотиков в неонатологии все еще вызывает много дискуссий.

В частности, существует мнение, что назначение пробиотических препаратов практически здоровым новорожденным является нецелесообразным, поскольку может препятствовать приживлению физиологических штаммов матери. Однако необходимо учитывать, что сразу же после рождения ребенок попадает в мир, плотно заселенный условно-патогенными микроорганизмами, среди которых особую опасность для его здоровья представляют госпитальные штаммы. Если у взрослого человека большая часть экзогенной микрофлоры погибает за счет активности механизмов специфической и неспецифической защиты, организм новорожденного менее защищен от внешней микробиологической атаки.

Поэтому значительная часть попадающих в его организм микробных клеток имеют шанс выжить и нарушить механизмы формирования микробиома.

Основная защита организма новорожденного – это контакт с телом здоровой матери и естественное вскармливание. В современных условиях данный превентивный механизм в большинстве случаев не является достаточно эффективным. Об этом свидетельствует, в частности тот факт, что если ранее фаза транзиторного дисбиоза у здоровых новорожденных длилась 6–8 суток, то в настоящее время этот процесс продолжается не менее месяца, а иногда достигает 2–3 лет [9].

В неонатальном возрасте, характеризующемся максимальным напряжением всех адаптивных реакций организма, чрезвычайно большое значение имеет спектр контактирующей с ним микрофлоры и степень ее агрессивных свойств. Легко уязвимый организм новорожденного подвержен высокому риску колонизации госпитальными штаммами потенциальных патогенов и внедрению их в состав приэпителиальных биопленок. Образующиеся при этом «дефектные» биопленки отличаются высокой устойчивостью, способствуют развитию и хронизации патологических процессов не только в пищеварительном тракте, но и в других органах и системах [18, 19, 28].

Традиционное использование при неонатальных инфекциях антибактериальных препаратов еще больше усложняет процесс формирования нормальной микробиологической системы, поскольку повышает селективные преимущества условно-патогенной флоры за счет пролиферации антибиотикорезистентных бактериальных клонов. Кроме того, возникает опасность развития кандидомикозов, псевдомембранозного энтероколита и других осложнений. Поэтому пробиотическая оптимизация процесса формирования микробиома у новорожденных, в том числе недоношенных детей, является одним из эффективных подходов к их благополучной постнатальной адаптации.

Существующие до настоящего времени разногласия относительно эффективности пробиотиков у новорожденных в различных клинических ситуациях, в значительной степени обусловлены использованием в исследованиях препаратов разного состава. Несмотря на сложившееся общее мнение о целесообразности использования пробиотиков, клинический эффект ряда препа-

ратов не доказан, а механически переносится с других препаратов сходного видового состава. Это недопустимо, поскольку среди огромного многообразия штаммов внутри каждого вида микроорганизмов лишь немногие из них обладают высокой пробиотической эффективностью.

Выбор пробиотика для новорожденных играет ключевую роль в получении позитивного результата. «Детский» пробиотик должен обладать рядом биологических характеристик, прежде всего, убедительно доказанной безопасностью. С целью предупреждения отдаленных нежелательных результатов влияния на здоровье ребенка следует воздержаться от рутинного использования многих пробиотиков, содержащих виды микроорганизмов, не типичные для микробиома ребенка, а также дополнительные ингредиенты немикробного происхождения.

Начиная с 2001 года, украинские неонатологи используют у новорожденных для профилактики микробиологических нарушений и ассоциированной с ними патологией отечественный мультипробиотик «Симбитер® ацидофильный». Многолетняя практика использования мультипробиотика показала его хорошую переносимость и безопасность при использовании даже у глубоко недоношенных детей.

Прием «Симбитера ацидофильного» ведет к быстрому и эффективному восстановлению баланса кишечной микрофлоры, а также устранению функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей. Использование мультипробиотика в составе комплексных схем лечения недоношенных детей с некротическим энтероколитом и сепсисом способствует повышению эффективности лечения и ускорению физиологического созревания организма [1, 9, 12, 13, 15, 16, 21-27].

Таким образом, лечебное и профилактическое использование в неонатологии пробиотиков на основе физиологических бактерий является одним из перспективных методов оздоровления детской популяции населения. Безопасность, простота и атравматичность применения привлекает все большее число специалистов к методам пробиотической терапии и профилактики. Вместе с тем, широкое внедрение пробиотиков в практику неонатологии требует дальнейших исследований по оптимизации их применения.

Литература

1. Антипкін Ю.Г. Роль мультипробіотика Симбітер в профілактиці перинатальних ускладнень / Ю.Г. Антипкін, Р.О. Моїсеєнко, Ю.В. Давидова [и др.] // Здоровье женщины. – 2009. – №6(42). – С. 171-176.
2. Бережной В.В. Пробиотики в комплексной терапии детей с atopическим дерматитом / В.В. Бережной, С.А. Крамарев, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 95–97.
3. Бережний В.В. Антибіоти́коасоційовані порушення микробиоценозу товстої кишки у дітей грудного віку з гострою бронхо-легеневою патологією та їх корекція / В.В.Бережний, Д.С. Янковський, І.І Андрікевич // Совр. педиатрия». – 2011. – №4. (38). – С. 172-176.
4. Венцовский Б.М. Микробиологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию / Б.М. Венцовский, В.А. Товстановская, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2002. – №3(11). – С. 86-91.
5. Волосовец А.П. Атопические заболевания и мультипробиотики: современные возможности / А.П. Волосовец, Д.С. Янковский, С.П. Кривоустов [и др.] // Зб. праць науково-практичної конференції «Мікробна екологія людини. Сучасні стратегії використання пробіотиків», Київ, 2011. – С. 22-28.
6. Кравченко О.В. Застосування пробіотика «Симбітер» в комплексному лікуванні бактеріальних вагінозів / О.В. Кравченко, Р.В. Гуцуляк, Д.С. Янковський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – №5. – С. 100-102.
7. Крамарев С.А. Антибиотико-ассоциированные диареи у детей с инфекционными заболеваниями и возможности их профилактики / С.А. Крамарев, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2007. – №4 (17). – С. 157–161.
8. Крамарев С.А. Сравнительная оценка эффективности различных схем профилактического приема мультипробиотика Симбитер в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании у детей / С.А. Крамарев, О.В. Выговская, В.В. Бережной [и др.] // Совр. педиатрия». – 2011. – №1 (35).
9. Лукьянова Е.М. Некоторые замечания относительно тактики использования пробиотиков в неонатологии и педиатрии / Е.М.

Лукьянова, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент [и др.] // Современная педиатрия. – 2005. – №3 (8). – С. 230–240.

10. Лукьянова Е.М. К вопросу о поликомпонентности пробиотиков / Е.М. Лукьянова, Д.С. Янковский, Ю.Г. Антипкин, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2005. – № 3 (23). – С. 186–194.

11. Отт В.Д. Системні порушення мікробіоценозу, їх профілактика та лікування із застосуванням мультикомпонентних пробиотиків у вагітних, годуючих матерів і дітей / В.Д. Отт, Т.Л. Марушко, Л.І. Тутченко [и др.] // Мат. Міжнарод. науково-практ. Конф. „Пробіотики ХХІ століття. Біологія. Медицина. Практика”. – Тернопіль, 2004. – С. 127–132.

12. Патент 69137 А Україна, А 61 К 35/66, А 61 К 35/74. – №20031211284. – Заявл. 09.12.2003; Опубл. 16.08.2004, Бюл. №8. – Спосіб лікування новонароджених з виразково-некротичним ентероколітом. Шунько Є.Є., Янковський Д.С., Димент Г.С., Краснова Ю.Ю.

13. Патент 69138 А Україна, А 61 К 35/74, А 61 К 35/66. – №20031211285. – Заявл. 09.12.2003; Опубл. 16.08.2004, Бюл. №8. Спосіб лікування новонароджених із сепсисом. Шунько Є.Є., Янковський Д.С., Димент Г.С., Краснова Ю.Ю.

14. Стасевич К. В человеческой плаценте нашли ротовую микрофлору / К. Стасевич // Наука и жизнь. – 2014. – № 5.

15. Тутченко Л.І. Особливості формування системи мікробіоценозу у новонароджених та немовлят та шляхи його оптимізації / Л.І. Тутченко, В.Д. Отт, Т.Л. Марушко [и др.] // Журнал практичного лікаря. – 2001. – №5. – С. 24–30.

16. Тутченко Л.І. Вплив комплексної терапії з включенням сучасних біотерапевтичних препаратів на функцію лактації та стан здоров'я немовлят, народжених від жінок з серцево-судинною патологією / Л.І. Тутченко, В.Ф. Лапшин, Т.Л. Марушко [и др.] // Здоровье женщины. – 2006. – № 1(25). – С. 204–207.

17. Урсова Н.И. Базовые функции кишечной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей / Н.И. Урсова // Практика педиатра. – 2006. – №3. – С. 30–37.

18. Ширококов В.П. Новые стратегии в области создания и клинического использования пробиотиков / В.П. Ширококов, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Вісник фармакології та фармацевції. – 2010. – №2. – С. 18–30.

19. Ширококов В.П. Биотические проблемы использования пробиотиков в медицине / В.П. Ширококов, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Сб. трудов IV Национального конгресса по биотике, Киев, 2011.

20. Шунько Е.Е. Новый взгляд на формирование эндомикробиологического статуса у новорожденных детей / Е.Е. Шунько, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Журнал практичного лікаря. – 2003. – №1. – С. 54–61.

21. Шунько Е.Е. Проблемные вопросы микробиологии и антибактериальной терапии новорожденных с перинатальной патологией / Е.Е. Шунько, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент [и др.] // Здоровье женщины. – 2004. – № 4(20). – С. 171–177.

22. Шунько Е.Е. Использование мультипробиотика «Симбитер» в лечении новорожденных с перинатальной патологией / Е.Е. Шунько, Ю.Ю. Краснова, Д.С. Янковский [и др.] // Современная педиатрия. – 2005. – №2(7). – С. 213–217.

23. Шунько Е.Е. Использование мультипробиотика «Симбитер» в лечении детей с перинатальной патологией / Е.Е. Шунько, Ю.Ю. Краснова, Д.С. Янковский [и др.] // Современная педиатрия. – 2007. – №2(9). – С. 215–218.

24. Шунько Е.Є. Сучасна клініко-мікробіологічна концепція підвищення ефективності лікувально-профілактичної допомоги новонародженим / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова // Зб. праць «Роль пробиотиків в охороні здоров'я матері та дитини». – 2006. – С. 33–36.

25. Шунько Е.Є. Сучасні підходи до формування мікробіоценозу, профілактики та лікування інфекцій у новонароджених / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова // Зб. праць сателітного симпозиуму «Сучасні аспекти застосування пробиотиків в педіатрії». – Київ, 2008. – С. 27–30.

26. Шунько Е.Е. Перинатальне застосування пробиотиків – профілактика та лікування / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова // Зб. праць науково-практичної конференції «Мікробна екологія людини. Сучасні стратегії використання пробиотиків», Київ. – 2011. – С. 31–33.

27. Янковский Д.С. Эра пробиотиков. Противоречия, проблемы, дискуссии / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Коллега. – 2005. – № 1–2. – 32 с.; № 3–4. – 52 с.

28. Янковский Д.С. Пробиотическая оптимизация первичного формирования нормальных биоценозов в неонатальном возрасте - залог предупреждения дисбиозов / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Репродукт. здоровье женщины. – 2007. – № 3. – С. 192–199.

29. Янковский Д.С. Улучшение репродуктивного здоровья женщины путем оптимизации микробиологии пищеварительного и уrogenитального тракта / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Репродукт. здоровье женщины. – 2007. – № 3. – С. 148–154.

30. Янковский Д.С. Использование пробиотиков с целью улучшения репродуктивного здоровья женщины / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2008. – №2(34). – С. 161–170.

31. Янковский Д.С. Перспективы использования пробиотиков у новорожденных / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2008. – №3. – С. 138–147.

32. Янковский Д.С. Место дисбиоза в патологии человека / Д.С. Янковский, Р.А. Моисеенко, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. – 2010. – №1(29). – С. 154–167.

33. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Моисеенко Р.А. Дисбиозы и современные подходы к их профилактике / Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Р.А. Моисеенко // Современная педиатрия. – 2010. – №3(31). – С. – 143–151.

34. Aagaard K. The Placenta Harbors a Unique Microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K.M. Antony [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2014. – № 6. – P. 237–265.

35. Allen S.J. Probiotics for treating acute infectious diarrhea / S.J. Allen, E.J. Martinez, J.V. Gregorio [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – № 11.

36. Alfaleh K. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants / K. Alfaleh, D. Bassler // Cochrane Database Syst Rev. – 2008. – № 23(1):CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub2. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. – 2011 - (3):CD005496.

37. Anderson B.L. Subtle perturbations of genital microflora alter mucosal immunity among low-risk pregnant women / B.L. Anderson, S. Cu-Uvin, C.A. Raker [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2011. – Vol. 90. – №5. – P. 510.

38. Antonio M.A. Colonization of the rectum by Lactobacillus species and decreased risk of bacterial vaginosis / M.A. Antonio, L.K. Rabe, S.L. Hillier // J. Infect. Dis. – 2007. – V. 192. – P. 394–398.

39. Bearfield C. Possible association between amniotic fluid microorganism infection and microflora in the mouth / C. Bearfield, E.S. Davenport, V. Sivapathasundaram, R.P. Allaker // Br J Obstet Gynaecol. – 2002. – № 109. – P. 527–533.

40. Beausoleil M. Effect of a fermented milk combining Lactobacillus acidophilus C11285 and Lactobacillus casei in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Beausoleil, N. Fortier, S. Guenette [et al.] // Can J Gastroenterol. – 2007. – № 21. – p. 732–736.

41. Benjamin D.K. Neonatal Candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates and neurodevelopment outcomes at 18 to 22 months / D.K. Benjamin, B.J. Stoll, A.A. Fanaroff [et al.] // Pediatrics. – 2006. – № 117. – P. 84–92.

42. Bernaola Aponte G. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children / G. Bernaola Aponte, C.A. Bada Mancilla, N.Y. Carreazo, R.A. Rojas Galarza // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – № 20 (8): CD007401.

43. Bin-Nun A. Oral Probiotics Prevent Necrotizing Enterocolitis In Very Low Birth Weight Neonates / A. Bin-Nun, R. Bromiker, M. Wilschanski [et al.] // Pediatrics. – 2005. – № 117. – P. 192–196.

44. Blaut M. Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease / M. Blaut, T. Clavel // J. Nutr. – 2007. – № 137. – P. 751–755.

45. Burton J.P. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation / J.P. Burton, P. Cadieux, G. Reid // Appl. Environ. Microbiol. – 2003. – V. 69. – P. 97–101.

46. Butel M.J. Conditions of bifidobacterial colonization in preterm infants: a prospective analysis / M.J. Butel, A. Suaui, F. Campeotto [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2007. – № 44. – P. 577–582.

47. Cabrera-Rubio R. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery / R. Cabrera-Rubio, M.C. Collado, K. Laitinen [at al.] // American Journal of Clinical Nutrition <http://www.fecyt.es/fecyt/home.do>

48. Campeotto F. A fermented formula in preterm infants: clinical tolerance, gut microbiota, down-regulation of faecal calprotectin and up regulation of faecal secretory IgA / F. Campeotto, A. Suau, N. Kapel [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2011. – № 105. – P. 1843–1851.
49. Chen C.C. Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea / C.C. Chen [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2010. – V. 29. – № 2. – P. 135–138.
50. Claud E.C., Walker W.A. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis / E.C. Claud, W.A. Walker // *FASEB J.* – 2001. – № 15. – P. 1398–1403.
51. Coppa G.V. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides / G.V. Coppa, S. Bruni, L. Morelli [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – № 38. – P. 80–83.
52. DiGiulio D.B. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation / D.B. DiGiulio, R. Romero, H.P. Amogan [et al.] // *PLoS ONE.* – 2008. – № 3: e3056. doi: 10.1371/journal.pone.0003056.
53. Deshpande G. Evidence-based guidelines for use probiotics in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, A. Kell, S. Patole // *BMC Medicine.* – 2011. – № 9. – P. 92–105.
54. Deshpande G. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, S. Patole [et al.] // *Pediatrics.* – 2010. – № 125. – P. 921–930.
55. Dotterud C.K. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial / C.K. Dotterud, O. Storro, R. Johnsen [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – № 163. – P. 616–623.
56. Eriksson K.L. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules / K.L. Eriksson, B. Carlsson, U. Forsum [et al.] // *Acta. Derm. Venereol.* – 2005. – V. 85. – № 1. – P. 42–46.
57. Favier C.F. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies / C.F. Favier, W.M. de Vos, A.D. Akkermans // *Anaerobe.* – 2005. – № 9. – P. 219–229.
58. Ferraris L. Clostridia in premature neonates' gut: incidence, antibiotic susceptibility, and perinatal determinants influencing colonization / L. Ferraris, M.J. Butel, F. Campeotto [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – № 7: e30594. doi: 10.1371/journal.pone.0030594.
59. Girish Deshpande. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials / Deshpande Girish // *Lancet.* – 2007. – № 369. – P. 1614–1620.
60. Gosalbes M.J. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants / M.J. Gosalbes, S. Llop, Y. Vallès [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2013. – № 43(2). – P. 198–211.
61. Gray J.W. Surveillance of infection in neonatal intensive care units / J.W. Gray // *Early Hum Develop.* – 2007. – № 83. – P. 157–163.
62. Gronlund M. M. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Cesarean delivery / M.M. Gronlund, O.P. Lehtonen, E.P. Erkk [et al.] // *JPGN.* – 1999. – № 98. – P. 19–25.
63. Hall B. Infantile colic: A systematic review of medical and conventional therapies / B. Hall, J. Chesters, A. Robinson // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2011. – V. 10. № 11. – P. 1440–1754.
64. Hickson M. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial / M. Hickson, A. L. D'Souza, N. Muthu // *BMJ.* – 2007. – № 335 (7610). – P. 80.
65. Homayouni A. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review / A. Homayouni, P. Bastani, S. Ziyadi [et al.] // *J. Low. Genit. Tract Dis.* – 2014. – № 18(1). – P. 79–86.
66. Hamzelou J. Babies are born dirty, with a gutful of bacteria / J. Hamzelou // *New Scientist.* – 2012.
67. Hong P.Y. Comparative analysis of fecal microbiota in infants with and without eczema / P.Y. Hong, B.W. Lee, M. Aw [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – № 5: e9964. doi: 10.1371/journal.pone.0009964.
68. Huda M.N. Stool Microbiota and Vaccine Responses of Infants / M.N. Huda, Z. Lewis, K.M. Kalanetra [et al.] // *Pediatrics.* – 2014 – № 7.
69. Indrio F. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns / F. Indrio, G. Riezzo, F. Raimondi // *J. Pediatr.* – 2008. – № 152(6). – P. 801–806.
70. Jiménez E. Is meconium from healthy newborns actually sterile? / E. Jiménez, M.L. Marín, R. Martín [et al.] // *Res. Microbiol.* – 2008. – № 159. – P. 187–193.
71. Johnston B.C. Probiotics for the preventions of pediatric antibiotic-associated diarrhea / B.C. Johnston, J.Z. Goldenberg, P.O. Vandvik // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – V. 9. – № 11.
72. Kelly D., Conway S., Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanism of immune modulation / Kelly D., Conway S., Aminov R. // *Trends Immunol.* – 2005. – Vol. 26. – P. 326–333.
73. Koenig J.E. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome / J.E. Koenig, A. Spor, N. Scalfone [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2011. – № 108. – P. 14578–4585.
74. Koning C.J.M. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal flora and bowel habits in healthy volunteers treated with amoxicillini / C.J.M. Koning, D.M.A.E. Jonkers, E.E. Stobberingh [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – V. 102. – P. 1–12.
75. LaTuga M.S. Beyond bacteria: a study of the enteric microbial consortium in extremely low birth weight infants / M.S. LaTuga, J.C. Ellis, C.M. Cotton [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – № 6. – P. 27858.
76. Law B.J. Is Ingestion of Milk-Associated Bacteria by Premature Infants Fed Raw Human Milk Controlled by Routine Bacteriologic Screening? / B.J. Law, B.A. Urias, J. Lertzman [et al.] // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC267615/>.
77. Lawrence G. Enteral human IgG for prevention of necrotising enterocolitis: a placebo-controlled, randomised trial / G. Lawrence, D. Tudehope, K. Baumann [et al.] // *Lancet.* – 2001. – № 357(9274). – P. 2090–2094.
78. Lin H.C. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants / H.C. Lin, B.H. Su, A.C. Chen // *Pediatrics.* – 2005. – № 115(1). – P. 1–4.
79. Madan J.C. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis // J.C. Madan, R.C. Salari, D. Saxena [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2012. – № 97(6). – P. 456–462.
80. Magne F. Low species diversity and high interindividual variability in faeces of preterm infants as revealed by sequences of 16S rRNA genes and PCR-temporal temperature gradient gel electrophoresis profiles / F. Magne, M. Abély, F. Boyer [et al.] // *FEMS Microbiol. Ecol.* – 2006. – № 57. – P. 128–38.
81. Makhoul I.R. Candida versus bacterial late-onset sepsis in very low birth weight infants in Israel: a national survey / I.R. Makhoul, Y. Bental, M. Weisbrod [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 2007. – № 65. – P. 237–243.
82. Manzoni P. The Neonatal Fungal Infections Task Force of the Italian Neonatology Society. Criteri per una corretta Diagnosi delle Infezioni Fungine Sistemiche Neonatali in TIN: i suggerimenti della Task Force per le Infezioni Fungine Neonatali del G.S.I.N./ P. Manzoni, R. Pedicino, I. Stolfi [et al.] // *Pediatr Med Chir.* – 2004. – № 26(2). – P. 89–95.
83. Martin R.I. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut / R.I. Martin, S.H. Langa, C.F. Reviriego // *J. Pediatrics.* – 2003. – V. 143. – № 6. – P. 754–758.
84. Martin R.I. Probiotic potential of 3 Lactobacilli strains isolated from breast milk / R.I. Martin, M.G. Olivares, M.R. Martin // *J. Hum. Lact.* – 2005. – V. 21. – № 1. – P. 351–365.
85. Matsuki S. Colonization by Clostridium difficile of neonates in a hospital, and infants and children in three day-care facilities of Kanazawa / S. Matsuki, E. Ozaki, M. Shozu [et al.] // *Japan. Int Microbiol.* – 2005. – № 8 (1). – P. 43–48.
86. Mercenier A. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects / A. Mercenier, S. Pavan, B. Pot // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – V. 9. – № 2. – P. 175–191.
87. Miller L. Randomised treatment trial of bacterial vaginosis to prevent post-abortion complication / L. Miller, K. Thomas, J.P. Hughes // *B. JOG.* – 2004. – V. 11. – № 9. – P. 982–988.
88. Minna Rinne. Effect of Probiotics And Breastfeeding On The Bifidobacterium And Lactobacillus/Enterococcus Microbiota And Humoral Immune Responses / Rinne Minna // *Pediatrics.* – 2005. – № 147. – P. 186–191.

89. Moles L.. Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life / L. Moles, M. Gómez, H. Heilig [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – № 8(6). – P. 669-686.
90. Morrow A.L. Human-milk glyceans that inhibit pathogenbinding protect breastfeeding infants against infectious diarrhea / A.L. Morrow, G.M. Ruiz-Palacios, X.L. Jiang, D.S. Newburg // *J. Nutr.* – 2005. – V. 135. – P. 1304-1307.
91. Mshvildadze M. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques / M. Mshvildadze, J. Neu, J. Shuster [et al.] // *J. Pediatr.* – 2010. – № 156. – P. 20–25.
92. Oliveri S. Experience with the Platelia Candida ELISA for the diagnosis of invasive candidosis in neonatal patients / S. Oliveri, L. Trovato, P. Betta [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2008. – № 14. – P. 377–397.
93. Orendi J.M. Community and nosocomial transmission of Panton-Valentine leucocidin-positive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: implications for healthcare / J.M. Orendi, N. Coetzee, M. J. Ellington [et al.] // *The Journal of hospital infection.* – 2010. – Vol.75. – № 4. – P. 258-264.
94. Ouwehand A. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood / A. Ouwehand, E. Isolauri, S. Salminen // *Eur. J. Nutr.* – 2002. – V. 41. – №1. – P. 132-137.
95. Paddock C. PhD «Breastfeeding helps children grow friendly gut bacteria»/ C. Paddock, PhD // <http://www.medicalnewstoday.com/articles/276539.php>
96. Palmer C. Development of the human infant intestinal microbiota/ C. Palmer, E.M. Bik, D.B. DiGiulio [et al.] // *PLoS Biol.* – 2007. – № 5: e177. doi: 10.1371/journal.pbio.0050177.
97. Penders J., Stobberingh E.E., van den Brandt P.A., Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders / J. Penders, E.E. Stobberingh, P.A. van den Brandt, C. Thijs // *Allergy*. – 2007. – V. 62. – P. 1223–1236.
98. Perez P.E. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? / P.E. Perez, J.K. Dore, M.V. Ledere [et al.] // *Pediatrics*. – 2007. – № 6. – P.724-732.
99. Plummer S. F. Effect of probiotics on the composition of the intestinal microbiota following antibiotic therapy / S.F. Plummer, I. Garaiova, T. Sarvotham [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2005. – № 26. – P. 69–74.
100. Raul Cabrera-Rubio «The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery / Raul Cabrera-Rubio, M. Carmen Collado, Kirsi Laitinen [et al.] // <http://ajcn.nutrition.org/content/96/3/544.full>.
101. Rautava S. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomized, double-blind, placebo-controlled study / S. Rautava, S. Salminen, E. Isolauri // *Br. J. Nutr.* – 2009. – № 101. – P. 1722-1726.
102. Reid G. Probiotics for mother and child / G. Reid, E. Devillard // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – № 38. – P. 94-101.
103. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, Palermo F, Cota F, Betta P. J. *Perinatol.* – 2010. – № 22. Epub ahead of print, doi: 10.1038/jp.2010.57.
104. Rougé C. Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / C. Rougé, H. Piloquet, M.J. Butel [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – № 89. – P. 1828–1835.
105. Rougé C. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods / C. Rougé, O. Goldenberg, L. Ferraris [et al.] // *Anaerobe*. – 2010. – № 16. – P. 362–370.
106. Satokari R. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta / R. Satokari, T. Gronroos, K. Laitinen [et al.] // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2009. – № 48. – P. 8–12.
107. Savino F. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study / F. Savino, E. Pelle, E. Palumer [et al.] // *Pediatrics*. – 2007. – № 119(1). – P. 124–130.
108. Shornikova A.V. Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastroenteritis / A.V. Shornikova, I.A. Casas, N. Mykkanen [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – № 16. – P. 1103–1107.
109. Shreiner A. The Microflora Hypothesis of allergic disease / A. Shreiner, G.B. Huffnagle, M.C. Noverr // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – V. 635. – P. 113–134.
110. Siggers R.H. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates / R.H. Siggers, J. Siggers, T. Thymann [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2011. – № 22. – P. 511–521.
111. Szajewska H. Use of probiotics in children with acute diarrhea / H. Szajewska, J.Z. Mrukowicz // *Pediatr. Drugs*. – 2005. – № 7(2). – P. 111-122.
112. Timmerman H.M. Monostrain, multistain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy / H.M. Timmerman, C.J.M., Koning L. Mulder // *Int. J. Food. Microbiol.* – 2004. – V. 96. – P. 219–233.
113. Tong J. L. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy / J. L. Tong, Z. H. Ran, J. Shen [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. – № 25. – P. 155–168.
114. Wang Y. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis / Y. Wang, J.D. Hoenig, K.J. Malin [et al.] // *ISME J.* – 2009. – № 3. – P. 944–954.
115. Weizman Z. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents / Z. Weizman, G. Asli, A. Alsheikh // *Pediatrics*. – 2005. – № 115(1). – P. 5-9.
116. Whiteman H. Placenta ‘not a sterile environment’, study suggests / H. Whiteman // *Medical News Today*. – 2014. // <http://www.bodyecology.com/.../what-pregnant-women-ne>.
117. Woodgate P, Cooke L, Webster H. Medical therapy for infantile colic / P. Woodgate, L. Cooke, H. Webster // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – № 4. – P. 43-82.
118. Yamashiro Y., Nagata S. Beneficial microbes for premature infants, and children with malignancy undergoing chemotherapy // *Benef Microbes*. – 2010. – № 1(4). – P. 357-365.
119. Zhang J. Development of gastric slow waves and effects of feeding in pre-term and full-term infants / J. Zhang, H. Ouyang, H.B. Zhu [et al.] // *Neurogastroent Motil* – 2006. – № 18. – P. 284-291.
120. Zoppi G. Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children during treatment with ceftriaxone / G. Zoppi, M. Cinquetti, A. Benini [et al.] // *Curr Therap Res.* – 2001. – № 62. – P. 418–435.

**МІКРОБНА ЕКОЛОГІЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ:
ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ МІКРОБІОМУ
ТА ПРОФІЛАКТИКА ЙОГО ПОРУШЕНЬ**

Д.С. Янковський, Ю.Г. Антипкін,
Г.С. Димент, Т.К. Знаменська*,
Є.Є. Шунько**, Ю.В. Давидова**

**ТОВ фірма «О.Д. Пролісок»,
ДУ« Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
Національної академії медичних наук України »*,
Національна медична академія
ім.П.Л.Шупика **
(м Київ, Україна)**

Резюме. В огляді представлені сучасні дані, що стосуються питань формування мікробної екології у новонароджених. Особливу увагу приділено впливу індигенної мікрофлори, що населяє різні біотопи організму вагітних, на здоров'я немовлят. Наведено результати ряду досліджень, що вказують перспективність застосування в неонатології пробіотиків.

Ключові слова: Мікробіом, плацента, мікробіота, індигенна мікрофлора, некротичний ентероколіт, «Симбітер®».

**MICROBE ECOLOGY OF NEONATES:
SPECIFICS OF MICROBIOME FORMATION
AND PROPHYLAXES OF ITS DISORDERS**

D.S. Yankovskiy, Yu.V. Antipkin,
G.S. Dyment, T.K. Znamenskaia*,
E.E. Shunko, Yu.V. Davydova**

**LLC «OD PROLISOK»,
SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology of NAMS of Ukraine»,
National Medical Academy of Postgraduate
Education behalf PLShupyk
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. The review presents modern data concerning formation of microbe ecological system in neonates. Special attention is given to influence of indigenous microflora, inhabiting different biotopes of pregnant women organism, on the health of infants. Results of a number of researches, which point at perspective of using probiotics in neonatology, are discussed.

Keywords: Microbiome, placenta, microbiota, indigenous microflora, necrotic enterocolitis, probiotics, Symbiter®.