

О.Г. Малыгина, А.А. Усынина, А.А. Макарова

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

Связь между кишечной микробиотой младенцев и их нервно-психическим развитием: систематическое обзорное исследование литературы по методологии scoping review¹

Контактная информация:

Усынина Анна Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неонатологии и перинатологии Северного государственного медицинского университета

Адрес: 163000, Архангельск, пр. Троицкий, 51, тел.: +7 (8182) 20-75-80, e-mail: perinat@mail.ru

Статья поступила: 02.09.2022, принята к печати: 16.02.2024

Обоснование. Долгосрочные эффекты микрофлоры толстой кишки или ее нарушений на здоровье человека остаются во многом неизученными. В частности, по-прежнему актуален вопрос связи кишечной микробиоты новорожденных и детей первых месяцев жизни с их нервно-психическим развитием в будущем. **Цель исследования** — провести систематическое обобщение результатов исследований связи микробиоты толстой кишки (ее видового состава в норме и при нарушениях) у новорожденных и детей первых месяцев жизни и их нервно-психического развития до достижения возраста 1 года. **Методы.** Поиск публикаций выполнен в базах данных Medline, Web of Science (WoS), Научная электронная библиотека (eLIBRARY.RU) и КиберЛенинка. Период публикации работ — с января 2001 по май 2022 г. (по декабрь 2021 г. в WoS). В обзор включали исследования, в которых изучали связь микробиоты толстой кишки новорожденных и детей первых месяцев жизни с их нервно-психическим развитием в возрасте до 1 года, наличием патологии нервной системы, нарушениями поведения и/или эмоциональной сферы. Язык публикации: русский, английский. **Результаты.** В обзор включены сведения из 9 исследований. Обобщены данные о связи микробиоты кишечника (ее состава и/или количества микроорганизмов) с нервно-психическим развитием в раннем возрасте. **Закключение.** Микробиота толстой кишки младенцев расценивается как новый неинвазивный биомаркер их нервно-психического развития. Различия в дизайне опубликованных оригинальных исследований, включенных в систематическое обзорное исследование литературы, не позволяют оценить значение отдельных компонентов микробиоты для нервно-психического развития ребенка.

Ключевые слова: кишечная микробиота, микробиота толстой кишки, младенец, неврологическое развитие, новорожденный, scoping review

Для цитирования: Малыгина О.Г., Усынина А.А., Макарова А.А. Связь между кишечной микробиотой младенцев и их нервно-психическим развитием: систематическое обзорное исследование литературы по методологии scoping review. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(1):13–20. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2706>

ОБОСНОВАНИЕ

Формирование кишечной микробиоты ребенка начинается до его рождения; меконий даже здорового новорожденного не является стерильным [1]. Видовое разнообразие микробиоты кишечника новорожденного ребенка определяется вагинальной и кишечной микрофлорой беременной женщины, причем микробиота мекония у детей, рожденных после 28 нед беременности, в большей степени коррелирует с микробиотой кишечника матери, у младенцев со сроком гестации менее 28 нед — с вагинальной микрофлорой матери [2]. Представители микробиоты кожи и вагинальной флоры здоровой женщины колонизируют ротовую полость и кишечник здорового ребенка только на короткий срок (несколько дней) после рождения, в то время как кишечная микробиота матери определяет дальнейшее, на протяжении не менее 4 мес, формирование кишечной микрофлоры ребенка [3]. Значительное уменьшение

количества числа актиномицетов, особенно бифидобактерий, в кишечнике младенцев, рожденных от матерей, получавших во время беременности антибиотики, также указывает на связь микрофлоры матери с формированием кишечной микробиоты ребенка [4]. Формирование нормальной микрофлоры толстой кишки у младенца нарушается и при разобщении с матерью после родов в случае проведения новорожденному интенсивной терапии [5]. Кроме того, с количественным и видовым составом кишечной микробиоты новорожденного связаны (снижают видовое разнообразие микрофлоры и/или увеличивают частоту обнаружения и количество условно-патогенной флоры) избыточная масса тела матери и большая прибавка массы во время беременности [4, 6], особенности питания беременной [7–9], срок гестации [10–12], способ родоразрешения [7, 10, 12, 13], вид вскармливания ребенка [12–14], проведение ему антибактериальной терапии [12, 15, 16].

¹ Методология настоящего исследования описана нами ранее (см. doi: <https://doi.org/10.17513/spno.31575>).

Микробиота кишечника не только определяет функционирование желудочно-кишечного тракта, но и воздействует на другие системы организма, в частности на нервную систему (ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», вегетативную нервную систему), формируя таким образом связь по оси «кишечник – мозг» (подробнее см. в обзорах по теме [17–20]). Вместе с тем интерес представляет влияние микробиоты кишечника на развитие центральной нервной системы. Такое влияние, как показывают результаты в основном лабораторных исследований, обусловлено нейрональными (с участием блуждающего нерва [21] и нейротрансмиттеров [22, 23]), эндокринными (с вовлечением системы «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» [24]) и иммунными механизмами (участие Т-клеток [25, 26]), а также действием микробных метаболитов [27]. При этом обсуждается роль микробиоты кишечника в развитии и активации микроглии [28], формировании гематоэнцефалического барьера [29], нейрогенезе [30], миелинизации [31], а также моделировании поведенческих паттернов [24, 32].

На момент планирования настоящей работы систематическое обобщение результатов исследований связи микробиоты кишечника с развитием центральной нервной системы младенцев не проводили. Однако после завершения настоящего исследования в марте 2023 г. была опубликована работа V.O. Mancini и соавт. [33] о результатах изучения связи между микробиотой кишечника, биомаркерами иммунной системы и неврологическим развитием детей в первые 5 лет жизни. Основные результаты этого обзора, а также различия между работой V.O. Mancini и соавт. и представленным исследованием будут проанализированы ниже. Выбор возраста ребенка (1 год) для определения исходов в данном исследовании был обусловлен ожидаемо меньшим по сравнению с более старшим детским возрастом влиянием других, помимо микробиоты кишечника, факторов на нервно-психическое развитие. Кроме того, выявление ассоциации позволило бы при раннем вмешательстве в микробиоту кишечника младенца первых дней и недель жизни (например, посредством питания) получить более ранний эффект на развитие центральной нервной системы.

Цель исследования

Провести систематическое обобщение результатов исследований связи микробиоты толстой кишки (ее видового состава в норме и при нарушениях) у новорожденных и детей первых месяцев жизни с их нервно-психическим развитием до достижения возраста 1 года.

МЕТОДЫ

Протокол и регистрация

Методология исследования опубликована ранее [34]. В последующем обоснование и методы исследования были скорректированы. Результаты работы представлены в соответствии с рекомендациями руководства PRISMA-ScR [35].

Критерии соответствия

Критерии включения:

- участники (объекты) исследования: новорожденные, дети первого года жизни;
- язык публикации: русский, английский;
- даты публикации: 2001–2022 гг.;
- предмет исследования: связь микробиоты толстой кишки с нервно-психическим развитием ребенка до достижения им возраста 1 года, наличием патологии нервной системы, нарушениями поведения и/или эмоциональной сферы;
- статус публикаций: полнотекстовые статьи.

Критерии не включения

Дублирование статей в электронных базах.

Критерии исключения

- отсутствие доступа к полным текстам публикаций;
- отсутствие консенсуса между исследователями о соответствии публикации теме (цели) обзора после ознакомления с полнотекстовой версией;
- другой целевой исход исследования (не нервно-психическое развитие ребенка);
- исследования на животных, клинические рекомендации, протоколы исследований, несистематические обзоры, а также исследования детей в возрасте старше 1 года.

Olga G. Malygina, Anna A. Usynina, Anna A. Makarova

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

Association between Intestinal Microbiota in Infants and their Neurodevelopment: Systematic Literature Review on Scoping Review Methodology¹

Background. The long-term effects of large intestine microbiota or its disorders on human health remain largely unexplored. Particularly the issue of an association between the intestinal microbiota in newborns and infants with their further neurodevelopment remains unclear.

Objective. The aim of the study is to systematically summarize studies' results on the association of large intestine microbiota (its normal composition and in case of any disorders) in newborns and infants and their neurodevelopment until the age of 1 year. **Methods.** The search of publications was performed in the following databases: Medline, Web of Science (WoS), Scientific electronic library (eLIBRARY.RU), and CyberLeninka. The publication period was dated from January 2001 to May 2022 (until December 2021 for WoS). The review included studies that examined the association of large intestine microbiota in newborns and infants with their neurodevelopment until the age of 1 year, the presence of nervous system pathology, behavioral and/or emotional disorders. Languages of analyzed publications were Russian and English. **Results.** The review includes data from 9 studies. Data on the association of the intestine microbiota (its composition and/or the number of microorganisms) with neurodevelopment at the early age is summarized. **Conclusion.** Large intestine microbiota of infants is regarded as new non-invasive biomarker of their neurodevelopment. Differences in the design of published original studies included in the systematic literature review do not allow us to assess the role of individual microbiota components in infant's neurodevelopment.

Keywords: gut microbiota, large intestine microbiota, infant, neurodevelopment, newborn, scoping review

For citation: Malygina Olga G., Usynina Anna A., Makarova Anna A. Association between Intestinal Microbiota in Infants and their Neurodevelopment: Systematic Literature Review on Scoping Review Methodology. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(1):13–20. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2706>

¹ The methodology of this study has been described by us previously (see doi: <https://doi.org/10.17513/spno.31575>).

Источники информации

Для поиска научной информации использовали электронные библиографические базы данных Medline (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), Web of Science (WoS) (https://clarivate.com), Научная электронная библиотека (НЭБ) (www.elibrary.ru) и КиберЛенинка (www.cyberleninka.ru). Период поиска — с января 2001 по май 2022 (в базе WoS — с 01.01.2001 по 31.12.2021).

Поиск

Поиск в зарубежных базах данных

В базах данных Medline и WoS поиск проводили с использованием следующего поискового запроса: ((Newborn OR neonatal OR Neonate OR infant OR baby) AND (microbiome OR microbiota OR gut microbiota OR intestinal microbiota OR gut microbiome OR intestinal microbiome OR dysbiosis OR microorganism) AND (neurodevelopment OR brain OR development OR developmental disorders OR cognitive development OR cognitive disorders OR Neuropsychological Development)) OR (brain-gut axis). Поиск в базе данных Medline ограничивали по типу публикаций (фильтр Article Type: Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Corrected and Republished Article, Evaluation Study, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial) и исследованиям с участием детей (фильтр Age: Child: birth-18 years, Infant: birth-23 months, Infant: 1–23 months). Поиск в WoS ограничили публикациями, тип которых определен как «статья» (article).

Поиск в российских базах данных

Для поиска информации в базах данных НЭБ и КиберЛенинка использованы ключевые слова «микробиота кишечника», «новорожденные», «неврологическое развитие» с оператором AND. Поиск точных словосочетаний выполнен с использованием (в НЭБ) или без использования кавычек (в КиберЛенинке). В НЭБ использовали раздел «расширенный поиск». В диалоговом окне «Где искать?» поиск определяли следующими критериями: «в названии», «в аннотации», «в ключевых словах». «Тип публикации» определяли как «статьи в журналах». Дополнительные условия поиска — включение опций «искать с учетом морфологии» и «искать в публикациях, имеющих полный текст на eLibrary.Ru».

Отбор источников информации

Первый этап исследования (идентификация источников) включал автоматический поиск статей по ключевым словам и включенным фильтрам. После формирования первичного списка источников отбор производили, работая в соответствующем интерфейсе (без выгрузки сведений), путем изучения названий и резюме публикаций, включая в обзор потенциально релевантные (соответствующие критериям включения) источники. Поиск и отбор в Medline и WoS выполнен двумя исследователями (О.Г. Малыгиной и А.А. Усыниной) независимо друг от друга. В случае расхождения мнений о включении публикации в исследование решение принимали после обсуждения на основании консенсуса. Поиск в базах данных НЭБ и КиберЛенинка осуществлен одним исследователем (А.А. Макаровой), отбор релевантных источников выполнен по названию публикаций. Поиск по спискам литературы в релевантных источниках для обнаружения пропущенных работ по изучаемой теме не проводили.

Данные

Из каждой публикации в таблицу Microsoft Excel были извлечены данные об авторах, годе публикации; стране, где было проведено исследование; объеме выборки; возрасте детей при исследовании микробиоты толстой кишки и оценке нервно-психического развития и неврологических исходов; биоразнообразии микробиоты (ее видовом составе и количественных характеристиках) и методах ее исследования, а также о полученных результатах.

Критическая оценка источников

Не проводилась.

Синтез результатов

Не проводился.

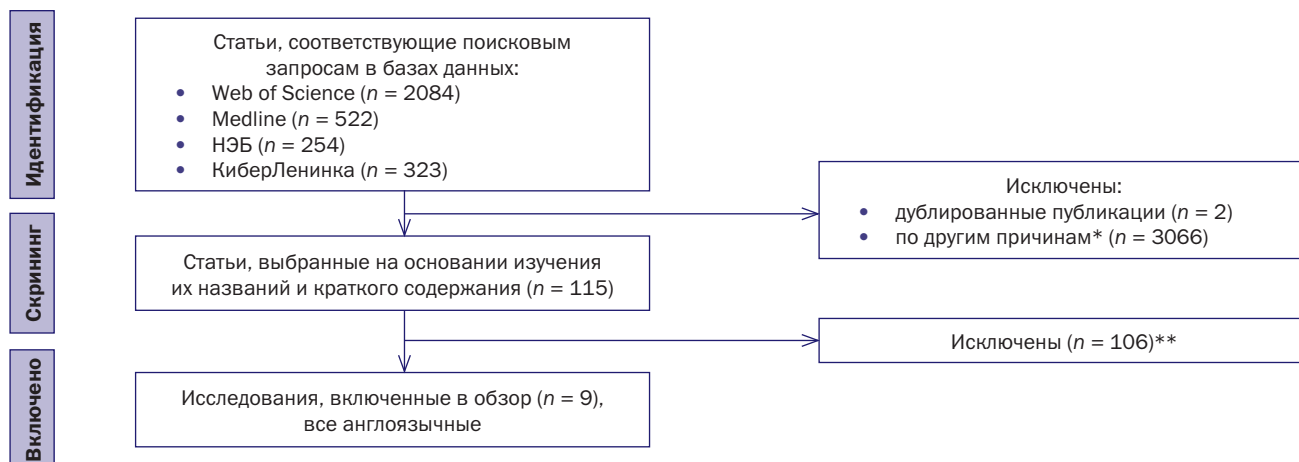
РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

По поисковому запросу (поиск по названию с фильтрами) были получены 522 публикации, индексируемые в Medline, и 2084 публикации, индексируемые в WoS. В русскоязычных библиографических базах результатом поиска были 577 ссылок (254 в НЭБ и 323 в КиберЛенинке) (см. рисунок). Затем из результатов поиска были удалены те

Рисунок. Блок-схема процесса и результатов поиска источников информации

Figure. Flow chart of the process and results of information sources search



Примечание. <*> — не соответствуют цели настоящего обзора, исследования на животных, обзоры; <***> — не соответствуют цели настоящего обзора, клинические рекомендации, исследования с участием детей в возрасте старше 1 года, протоколы исследований, несистематические обзоры, исследования на животных.

Note. <*> — do not meet the objective of this review, animal studies, reviews; <***> — do not meet the objective of this review, clinical guidelines, studies with children over 1 year of age, study protocols, non-systematic reviews, animal studies.

публикации (в совокупности 3066 — русско- и англоязычные), которые были признаны нерелевантными для целей настоящего исследования. Две публикации в Medline и WoS дублировали друг друга и были исключены на этапе идентификации. Результатом данного этапа явился отбор 115 потенциально релевантных источников. Из них 17 публикаций на русском языке (12 индексированы в КиберЛенинке, 5 — в НЭБ), 98 — англоязычные (56 — в Medline и 42 — в WoS). В результате изучения полных текстов указанных работ все русскоязычные источники были исключены из обзора, так как представляли собой несистематические обзоры литературы, не соответствовали теме настоящего обзора или не удовлетворяли критерию возраста исследуемой популяции. Из числа англоязычных источников по итогам изучения полных текстов в настоящий обзор были включены 9 публикаций (6 — индексированные в WoS, 3 — в Medline).

Большинство источников, включенных в обзор, датированы 2021–2022 гг. (табл. 1), что может свидетельствовать о растущем интересе к исследуемому вопросу. Более половины исследований проведены в США, остальные — в Китае, Финляндии и Австрии. В большинстве публикаций приведены результаты исследований краткосрочных (в возрасте до 3 мес) исходов нервно-психического развития младенцев. Наибольшее внимание исследователей привлечено к роли *Bifidobacterium* spp. в развитии центральной нервной системы ребенка. Биоразнообразие микробиоты было оценено в каждой пятой публикации. Единичные статьи посвящены вопросам ассоциации других представителей микробиоты (*Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp.) с неврологическим развитием ребенка. Среди наиболее часто обсуждаемых исходов — такие эмоциональные состояния, как страх и стресс (33% публикаций). Также нами выявлены публикации, посвященные различным, в том числе сочетанным, нарушениям неврологического развития ребенка, выявляемым с помощью шкал развития, применяемых в международной педиатрической

практике. Во всех включенных в обзор исследованиях изучение микробиоты толстой кишки было проведено методом секвенирования 16s рибосомальной РНК (pРНК).

В табл. 2 представлено описание исследований ассоциации кишечной микробиоты новорожденных и младенцев первых месяцев жизни с их нервно-психическим развитием в течение первого года жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация доказательств

Анализ публикаций, включенных в систематический обзор литературы, продемонстрировал связь кишечной микробиоты младенцев с их нервно-психическим развитием в течение первого года жизни. Более того, можно отметить, что с более выраженными положительными характеристиками развития нервной системы ребенка ассоциирует разнообразие видового состава кишечной микробиоты. В том числе отмечаются более благоприятное эмоциональное развитие [36], навыки и признаки, определяемые функционированием теменной коры [38]. Выявлена роль отдельных представителей микробиоты толстой кишки в неврологическом развитии ребенка. Так, бифидобактерии (*B. longum* и *B. breve*) связаны с развитием положительных эмоций (относительно низкое содержание бифидобактерий ассоциировано с нарушением неврологического развития), тогда как негативная эмоциональность ассоциирует с большим количеством в структуре микробиоты кишечника бифидобактерий *B. pseudocatenulatum* [36], что свидетельствует о сложности связей между кишечной микробиотой и нейроповеденческими реакциями растущего организма. Кроме того, установлено, что содержание микроорганизмов семейства *Lachnospiraceae* и типа *Bacteroidota*, вырабатывающих бутират, ассоциирует с оптимальным увеличением окружности головы у детей, в то время как замедление динамики размеров окружности головы и низкая оценка психомоторного развития были связаны

Таблица 1. Характеристика исследований ($n = 9$), включенных в обзор

Table 1. Characteristics of the studies ($n = 9$) included in the review

Категория	Характеристика	Количество публикаций, абс. (%)
Год публикации	2001–2010	0
	2011–2020	2 (22)
	2021–2022	7 (78)
Страна проведения исследования	США	5 (56)
	Китай	2 (22)
	Финляндия	1 (11)
	Австрия	1 (11)
Возраст детей при оценке нервно-психического развития	< 3 мес	6 (67)
	3–6 мес	2 (22)
	7–12 мес	1 (11)
Микробиота толстой кишки	Биоразнообразие микробиоты	2 (22)
	Исследование отдельных микроорганизмов	7 (78)
	<i>Bifidobacterium</i> spp.	4 (45)
	<i>Clostridium</i> spp.	1 (11)
	<i>Bacteroides</i> spp.	2 (22)
	<i>Enterococcus</i> spp.	1 (11)
	Условно-патогенные энтеробактерии (<i>Klebsiella</i> spp.)	1 (11)
Методы исследования микробиоты	Секвенирование 16s рибосомальной РНК	9 (100)
Показатели нервно-психического развития	Нарушение коммуникативных навыков	1 (11)
	Темперамент/эмоции (в т.ч. страх, стресс)	3 (33)
	Окружность головы	1 (11)
	Другие нарушения нервно-психического развития, включая сочетанные нарушения	4 (45)

Таблица 2. Исследования связи микробиоты толстой кишки младенцев с их невроно-психическим развитием
Table 2. Studies of an association between infants' large intestine microbiota and their neurodevelopment

Авторы (год публикации)	Объем выборки	Участники исследования	Метод исследования микробиоты	Неврологический исход или критерий развития	Основной результат исследования
1. Aatsinki A.-K. и соавт. (2019) [36]	301	Средний ГВ — 40 нед, 12 (4%) детей — недоношенные. Возраст на момент обследования — 2,5 мес	Секвенирование генома микробиоты	Поведение/темперамент детей, опрос матерей с использованием Infant Behavior Questionnaire Revised (IBQ-R) в возрасте детей 6 мес. Оценка темперамента детей в трех кластерах: с преобладанием <i>Bifidobacterium/Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides</i> и <i>V. Dispar</i>	В кластере <i>Bifidobacterium/Enterobacteriaceae</i> по сравнению с кластером <i>Bacteroides</i> отмечались более высокие оценки по основному компоненту опросника — регуляции и дополнительному компоненту этой же части опросника — длительности ориентации. Количество бифидобактерий и стрептококков ассоциировалось с положительной эмоциональностью ребенка. Больше разнообразие микробиоты толстой кишки ассоциировалось с меньшими негативной эмоциональностью и реакцией на страх
2. Sun Zh. и соавт. (2020) [37]	34	Недоношенные дети в возрасте 5–28 сут, пациенты отделения интенсивной терапии	Секвенирование генома микробиоты. Образцы: не менее 5 проб кала у каждого ребенка в возрасте 5–28 сут жизни (всего 414 проб)	Оценка неврологического развития и поведения в ПМВ 36–38 нед по шкале NICU Network Neurobehavioral Scale (NINNS), оценка стресса и абстиненции по субшкале Stress/Abstinence subscale (NSTRESS)	Построены модели неврологического развития и поведения детей в ПМВ 36–38 нед с учетом динамики изменения микробиоты младенцев в возрасте первых 5–28 сут жизни. Рост количества <i>Clostridiales/Veillonella</i> в толстой кишке ребенка в указанный период изменил общую оценку стресса с негативной на положительную
3. Kelsey C.M. и соавт. (2021) [38]	63	Доношенные дети в возрасте 9–56 сут (средний возраст — 25 сут)	Исследование микробиоты толстой кишки однократно методом секвенирования	Оценка поведения/темперамента новорожденного ребенка путем заполнения опросника поведения ребенка (Infant Behavior Questionnaire Revised Short Form (IBQ-R)) родителями и проведения нейروفункциональных тестов	Формирование оси «микробиота толстого кишечника – мозг» происходит рано, в этом процессе важно разнообразие состава микробиоты. Состав микробиоты определяет индивидуальные особенности темперамента младенца. Несколько видов микробов, в том числе из отрядов <i>Clostridiales</i> (включая <i>Lachnospiraceae</i> и <i>Bacteroides</i>), ассоциируют с ранними функциональными связями мозга. Не было выявлено прямой ассоциации между разнообразием таксонов кишечной микробиоты и паттернами поведения/темперамента новорожденных
4. Oliphant K. и соавт. (2021) [39]	58	Дети с ГВ < 37 нед	Еженедельное исследование микробиоты толстой кишки методом секвенирования	Оценка окружности головы ребенка 1 раз в неделю	Снижение количества <i>Bacteroidota</i> и <i>Lachnospiraceae</i> в микробиоте толстой кишки ассоциировалось с субоптимальным приростом окружности головы ребенка, особенно в ПМВ 31–36 нед
5. Seki D. и соавт. (2021) [40]	60	Новорожденные с ГВ < 28 нед и массой тела при рождении < 1000 г	Исследование микробиоты толстой кишки методом секвенирования на 3-й, 7-е сут, 2-й, 4-й нед жизни и затем каждые 2 нед до выписки	Амплитудная ЭЭГ, оценка оксигенации тканей головного мозга путем спектроскопии в ближней инфракрасной области (near-infrared spectroscopy)	Выявлена статистически значимая ассоциация <i>Klebsiella pneumoniae</i> с тяжелым поражением головного мозга детей. Обсуждается роль <i>Klebsiella</i> в дисрегуляции оси «кишечная микробиота – иммунная система – головной мозг»

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Авторы (год публикации)	Объем выборки	Участники исследования	Метод исследования микробиоты	Неврологический исход или критерий развития	Основной результат исследования
6. Carlson A.L. и соавт. (2021) [41]	34	Младенцы в возрасте 1 мес и 1 год, после вагинальных родов, без антибактериальной терапии, получавшие исключительно грудное молоко минимум до 1 мес жизни	Исследование микробиоты толстой кишки в возрасте 1 мес и 1 года методом секвенирования	Опросник родителей по ситуациям, вызывающим страх. Изучение поведения ребенка в условиях «социального» (реакция на незнакомого человека) и «несоциального» (в данном исследовании — реакция на пугающую маску) страха	При низком содержании <i>Bacteroides</i> и увеличении доли <i>Veillonella</i> , <i>Dialister</i> и <i>Clostridiales</i> в микробиоте в возрасте 1 года дети испытывали более выраженный страх и демонстрировали соответствующее поведение в возрасте 1 года при виде человека в пугающей маске («несоциальный» страх). Младенцы с повышенным количеством микроорганизмов в кале и снижением разнообразия кишечной микробиоты в возрасте 1 мес также демонстрировали повышенный несоциальный страх в годовалом возрасте
7. Zhang X. и соавт. (2021) [42]	77	45 доношенных детей с асфиксией и 32 ребенка группы контроля	Исследование микробиоты толстой кишки на 1, 3, 5-е сут методом секвенирования	Оценка нервно-психического развития детей в возрасте 6 мес по опроснику Ages and Stages Questionnaires 3 (ASQ-3)	Относительная численность <i>Lachnospiraceae</i> и <i>Clostridia</i> в 1-е сут отрицательно коррелировала с итоговой оценкой коммуникативных навыков в возрасте 6 мес. Не выявлена корреляция между <i>Clostridia</i> на 3-и сут и неврологическими исходами в возрасте 6 мес
8. Russell J.T. и соавт. (2021) [43]	90	Недоношенные дети с ГВ 24–32 нед, 66 детей получили антибактериальную терапию в первые 48 ч жизни, 24 ребенка не получали	Исследование микробиоты толстой кишки в скорректированном возрасте 28–39 нед методом секвенирования (522 образца), исследование воспалительных маркеров и профиля метаболитов в стуле	Изучение корреляции между количеством микроорганизмов кишечной микробиоты и нейротрансмиттерами	Выявлена сильная положительная корреляция между количеством <i>Veillonella</i> и L-глутамата — прекурсора гамма-аминомасляной кислоты. Выявлена отрицательная корреляция количества микроорганизмов рода <i>Bifidobacterium</i> с конъюгированными и положительная — с неконъюгированными желчными кислотами (нейроактивными метаболитами)
9. Wu W. и соавт. (2021) [44]	199	Здоровые доношенные младенцы, 66 детей получили грудное молоко, 66 — смеси с высоким и 67 — смеси с низким содержанием sn-2 пальмитата	Исследование микробиоты толстого кишечника методом секвенирования в начале исследования, на 16-й и 24-й нед жизни	Оценка нервно-психического развития детей в возрасте между 16 и 24 нед жизни по опроснику Ages and Stages Questionnaire 3 (ASQ-3)	Повышенное содержание sn-2 пальмитата в смеси связано с лучшими результатами оценки мелкой моторики у ребенка. Действие опосредовано увеличением содержания <i>Bifidobacterium</i> в кишечной микробиоте

Примечание. ГВ — гестационный возраст; ПМВ — постменструальный возраст; ЭЭГ — электроэнцефалография.
Note. GA (ГВ) — gestational age; PMA (ПМВ) — postmenstrual age; EEG (ЭЭГ) — electroencephalography.

с содержанием филов *Firmicutes* и *Actinobacteriota* [39]. Отмечено также, что при относительно низком содержании *Bacteroides* у детей чаще выявляли признаки страха, и, наоборот, при нормальном содержании бактериоидов у детей в возрасте 1 года отмечается, что они менее пугливы в ситуации, вызывающей «несоциальный» страх (например, появление в окружении ребенка человека в пугающей маске) [41]. Повышенная негативная эмоциональность может быть связана также и с наличием в составе микробиоты кишечника микроорганизмов с генами вирулентности [38]. Ожидается у недоношенных детей разнообразие микробиоты меньше по сравнению с доношенными [43, 45], что может быть связано с потенциально большими негативными изменениями в развитии центральной нервной системы [36, 38] и позволяет исследователям обсуждать возможные пути воздействия на развитие ребенка посредством изменения кишечной микробиоты через изменение питания младенца. Также важно отметить, что отсутствие *Bifidobacterium* в толстой кишке в конце неонатального периода у недоношенных детей является негативным прогностическим признаком для оценки его будущего нервно-психического развития [37].

Анализ результатов исследований, включенных в настоящий обзор, дает дополнительные основания для изучения вмешательств в кишечную микробиоту новорожденных и младенцев первых недель жизни с целью воздействия на их неврологическое развитие в последующем [43, 44]. Вместе с тем обзор показал ограниченность знаний современной медицины о влиянии отдельных представителей микробиоты толстой кишки младенцев на различные составляющие нервно-психического развития ребенка. Более того, выявленные ассоциации между видовыми особенностями микробиоты и определенными особенностями неврологического развития младенцев пока не нашли своего объяснения с точки зрения патогенеза обсуждаемых в исследованиях проблем со здоровьем (хотя связь некоторых микроорганизмов с модификацией нейроактивных метаболитов и продукцией нейротрансмиттеров уже описана [43]). Последнее, вероятно, объясняется трудностью подтверждения ассоциации между отдельными представителями микробиоты толстой кишки и клинически проявляющимися нарушениями в присутствии огромного количества других прямо или косвенно действующих на исход факторов. Ввиду многочисленности факторов, определяющих нервно-психическое развитие, исследователи прибегают к созданию моделей, в том числе агент-ориентированных, позволяющих учесть вклад отдельных событий/факторов в вероятность наступления изучаемого исхода [37]. Такой подход делает возможным прогнозирование вероятности исхода (в первую очередь нарушения развития ребенка) при применении вмешательств, которые предполагают превентивный характер в отношении последующего развития ребенка.

Как уже было подчеркнуто ранее, в марте 2023 г. опубликована работа (обзор по методологии *scoping review*) V.O. Mancini и соавт. [33], в которой представлены результаты изучения связи между микробиотой кишечника, биомаркерами иммунной системы и неврологическим развитием детей в первые 5 лет жизни. Коллеги отметили гетерогенность и разнонаправленность выявленных ассоциаций. При этом только 4 исследования, включенные в обзор V.O. Mancini и соавт., посвящены изучению связи

микробиоты кишечника ребенка и его неврологического развития до годовалого возраста. Исследователи объяснили слабую ассоциацию между микробиотой кишечника детей первых недель и месяцев жизни с их неврологическим развитием в старшем возрасте отсутствием разнообразия представителей микробиоты толстой кишки, вызываемым ограниченностью диеты младенцев, получающих в основном грудное молоко. В качестве одной из причин, затрудняющих точность выводов, было названо различие в методологии анализируемых в систематическом обзоре исследований.

Ограничения

В настоящий обзор включены только англоязычные публикации, что определялось невозможностью удостовериться в правильности компьютерного перевода при поиске/прочтении текстов, представленных на других языках. Кроме того, мы не проводили дополнительный поиск источников в библиографических списках релевантных статей, что, вероятно, также ограничило охват исследований по теме настоящего обзора. Следует отметить и то, что в большинстве исследований, включенных в настоящий обзор, изучали именно ассоциацию (статистическую связь) между характеристиками микробиоты кишечника и нервно-психическим развитием детей. Для изучения причинно-следственных связей (по сути, влияния микробиоты кишечника новорожденных или детей первых недель или месяцев жизни на нервно-психическое развитие) потребуются дополнительные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиота кишечника новорожденных и младенцев первых недель жизни может рассматриваться как новый неинвазивный биомаркер нервно-психического развития детей к году жизни. Сведения о количестве и разнообразии кишечной микробиоты у новорожденных и детей первых недель жизни, а также об изменении ее состава под действием различных эндогенных и экзогенных факторов могут быть использованы для прогнозирования нервно-психического развития ребенка в более старшем возрасте.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

О.Г. Малыгина

<https://orcid.org/0000-0002-3822-796X>

А.А. Макарова

<https://orcid.org/0000-0003-3414-6772>

А.А. Усынина

<https://orcid.org/0000-0002-5346-3047>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol.* 2008;159(3):187–193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007>

2. Moraes J, Marques C, Teixeira D, et al. Extremely preterm neonates have more *Lactobacillus* in meconium than very preterm neonates — the *in utero* microbial colonization hypothesis. *Gut Microbes.*

- 2020;12(1):1785804. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1785804>
3. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2018;24(1):133–145.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.005>
4. Grech A, Collins CE, Holmes A, et al. Maternal exposures and the infant gut microbiome: a systematic review with meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–30. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897210>
5. D'Agata AL, Wu J, Welandawe MKV, et al. Effects of early life NICU stress on the developing gut microbiome. *Dev Psychobiol*. 2019;61(5):650–660. doi: <https://doi.org/10.1002/dev.21826>
6. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1023–1030. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29877>
7. Lundgren SN, Madan JC, Emond JA, et al. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner. *Microbiome*. 2018;6(1):109. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0490-8>
8. Fan HY, Tung YT, Yang YSH, et al. Maternal Vegetable and Fruit Consumption during Pregnancy and Its Effects on Infant Gut Microbiome. *Nutrients*. 2021;13(5):1559. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13051559>
9. Chu DM, Antony KM, Ma J, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med*. 2016;8(1):77. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0330-z>
10. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20827-x>
11. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017;5(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0213-y>
12. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511–521. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2824>
13. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185(5):385–394. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.121189>
14. Wang M, Li M, Wu S, et al. Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(6):825–833. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000752>
15. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;56(1):80–87. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00553.x>
16. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, et al. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun*. 2022;13(1):893. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28525-z>
17. Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014;20(9):509–518. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>
18. Warner BB. The contribution of the gut microbiome to neurodevelopment and neuropsychiatric disorders. *Pediatr Res*. 2019;85(2):216–224. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0191-9>
19. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877–2013. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
20. Laue HE, Coker MO, Madan JC. The Developing Microbiome From Birth to 3 Years: The Gut-Brain Axis and Neurodevelopmental Outcomes. *Front Pediatr*. 2022;10:815885. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.815885>
21. Han W, Tellez LA, Perkins MH, et al. A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell*. 2018;175(3):665–678.e23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.049>
22. Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013;18(6):666–673. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2012.77>
23. Lu J, Lu L, Yu Y, et al. Effects of Intestinal Microbiota on Brain Development in Humanized Gnotobiotic Mice. *Sci Rep*. 2018;8(1):5443. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23692-w>
24. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):263–275. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>
25. Zhou Q, Niño DF, Yamaguchi Y, et al. Necrotizing enterocolitis induces T lymphocyte-mediated injury in the developing mammalian brain. *Sci Transl Med*. 2021;13(575):eaay6621. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay6621>
26. Caspani G, Green M, Swann JR, Foster JA. Microbe-Immune Crosstalk: Evidence That T Cells Influence the Development of the Brain Metabolome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3259. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23063259>
27. Rea V, Bell I, Ball T, Van Raay T. Gut-derived metabolites influence neurodevelopmental gene expression and Wnt signaling events in a germ-free zebrafish model. *Microbiome*. 2022;10(1):132. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01302-2>
28. Thion MS, Low D, Silvén A, et al. Microbiome Influences Prenatal and Adult Microglia in a Sex-Specific Manner. *Cell*. 2018;172(3):500–516.e16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.042>
29. Møllgård K, Saunders NR. The development of the human blood-brain and blood-CSF barriers. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1986;12(4):337–358. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1986.tb00146.x>
30. Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, et al. Adult Hippocampal Neurogenesis Is Regulated by the Microbiome. *Biol Psychiatry*. 2015;78(4):e7–e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.023>
31. Keogh CE, Kim DHJ, Pusceddu MM, et al. Myelin as a regulator of development of the microbiota-gut-brain axis. *Brain Behav Immun*. 2021;91:437–450. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.001>
32. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(7):3047–3052. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>
33. Mancini VO, Brook J, Hernandez C, et al. Associations between the human immune system and gut microbiome with neurodevelopment in the first 5 years of life: A systematic scoping review. *Dev Psychobiol*. 2023;65(2):e22360. doi: <https://doi.org/10.1002/dev.22360>
34. Малыгина О.Г., Макарова А.А., Усынина А.А. Методология систематического обзора на примере выявления связи микробиоты кишечника и неврологического развития ребенка // *Современные проблемы науки и образования*. — 2022. — № 2. — С. 95. [Malygina OG, Makarova AA, Usynina AA. The gut microbiota and infant's neurodevelopment: an example of systematic review methodology application. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022;(2):95. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17513/spno.31575>]
35. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–473. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
36. Aatsinki A-K, Lahti L, Uusitupa H-M, et al. Gut microbiota composition is associated with temperament traits in infants. *Brain Behav Immun*. 2019;80:849–858. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.035>
37. Sun Zh, Xu W, Cong X, et al. Log-contrast regression with functional compositional predictors: linking preterm infant's gut microbiome trajectories to neurobehavioral outcome. *Ann Appl Stat*. 2020;14(3):1535–1556. doi: <https://doi.org/10.1214/20-aas1357>
38. Kelsey CM, Prescott S, McCulloch JA, et al. Gut microbiota composition is associated with newborn functional brain connectivity and behavioral temperament. *Brain Behav Immun*. 2021;91:472–486. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.003>
39. Oliphant K, Ali M, D'Souza M, et al. *Bacteroidota* and *Lachnospiraceae* integration into the gut microbiome at key time points in early life are linked to infant neurodevelopment. *Gut Microbes*. 2021;13(1):e1997560. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1997560>
40. Seki D, Mayer M, Hausmann B, et al. Aberrant gut-microbiota-immune-brain axis development in premature neonates with brain damage. *Cell Host Microbe*. 2021;29(10):1558–1572. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.08.004>
41. Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, et al. Infant gut microbiome composition is associated with non-social fear behavior in a pilot study. *Nat Commun*. 2021;12(1):3294. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23281-y>
42. Zhang X, Liu L, Bai W, et al. Evolution of Intestinal Microbiota of Asphyxiated Neonates Within 1 Week and Its Relationship With Neural Development at 6 Months. *Front Pediatr*. 2021;9:690339. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.690339>
43. Russell JT, Ruoss JL, de la Cruz D, et al. Antibiotics and the developing intestinal microbiome, metabolic and inflammatory environment in a randomized trial of preterm infants. *Sci Rep*. 2021;11:1943. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-80982-6>
44. Wu W, Zhao A, Liu B, et al. Neurodevelopmental Outcomes and Gut Bifidobacteria in Term Infants Fed an Infant Formula Containing High sn-2 Palmitate: A Cluster Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2021;13(2):693. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020693>
45. Dahl C, Stigum H, Valeur J, et al. Preterm infants have distinct microbiomes not explained by mode of delivery, breastfeeding duration or antibiotic exposure. *Int J Epidemiol*. 2018;47(5):1658–1669. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyy064>