Нарушения кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения, и возможности их коррекции

Нароган М.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

В статье представлен обзор научной литературы, посвященной изучению краткосрочных и долгосрочных последствий операции кесарева сечения для здоровья ребенка. Анализируются нарушения формирования кишечной микробиоты у детей, родившихся путем кесарева сечения, и их возможная связь с риском развития различных заболеваний у детей и взрослых. Обсуждаются возможные стратегии, направленные на минимизацию неблагоприятного влияния кесарева сечения, уделяется особое внимание грудному вскармливанию и применению синбиотиков в питании детей первого года жизни.

Финансирование. Обзор подготовлен при финансовой поддержке компании НПП.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Нароган М.В. Нарушения кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения, и возможности их коррекции // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 2. С. 24–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-24-32>

Статья поступила в редакцию 15.04.2021. **Принята в печать** 01.06.2021.

Ключевые слова:

новорожденный, младенец, кесарево сечение, кишечная микробиота, пробиотики, пребиотики, синбиотики, олигосахариды, *Lactobacillus fermentum*

Alterations in intestinal microbiota composition in cesarean section-born children and possibility of its correction

Narogan M. V.

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

The article provides an overview of the scientific literature devoted to the study of the short and long-term consequences of the cesarean section for the health of the child. Disorders of the formation of intestinal microbiota in children born by cesarean section and their possible relationship with the risk of developing various diseases in children and adults are analyzed. The review discusses possible strategies aimed at minimizing the adverse effects of cesarean section, including special attention to breastfeeding and the use of synbiotics in the nutrition of infants in the first year of life.

Keywords:

newborn, infant, cesarean section, intestinal microbiota,

Funding. The review was carried out with financial support from the HIPPI company.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

For citation: Narogan M.V. Alterations in intestinal microbiota composition in cesarean section-born children and possibility of its correction. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2021; 9 (2): 24–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-24-32> (in Russian)

Received 15.04.2021. **Accepted** 01.06.2021.

probiotics,
prebiotics,
synbiotics,
oligosaccharides,
Lactobacillus
fermentum

К концу XXI в. кесарево сечение (КС) стало самой часто выполняемой абдоминальной хирургической и самой распространенной родоразрешающей операцией, практически заменившей самопроизвольные роды при тазовом предлежании плода, извлечении плода с помощью вакуум-экстракции и акушерских щипцов [1].

В Европе в 1940–1958 гг. родоразрешение путем КС проводили с частотой около 3,5%. К середине 1980-х гг. частота КС в развитых странах выросла в 3–4 раза, а в настоящее время во многих странах она находится в диапазоне от 17 до 52% (17,1% – в Норвегии, 27% – в Китае, 32% – в США, 32,1% – в Германии, 38% – в Италии, 52,3% – в Бразилии) [1, 2]. В нашей стране отмечается та же тенденция. В СССР в 1942–1960 гг. КС выполняли примерно в 1% случаев [1, 3]. К настоящему времени частота КС в России сопоставима с таковой в странах Западной Европы, Азии и США и составляет около 30% (30% – в 2018 г.) [1, 4].

С 1985 г. в международном сообществе специалистов здравоохранения принято считать, что идеальный показатель частоты КС не должен превышать 10,0–15,0% всех родов. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота абдоминального родоразрешения в пределах 10,0% коррелирует со снижением показателей материнской и перинатальной смертности; увеличение данного показателя не дает преимуществ для матери и ее ребенка, за исключением ситуации, когда оперативные роды для них жизненно необходимы [5, 6].

В то же время частота хирургического родоразрешения продолжает расти как в развитых, так и в развивающихся странах, что связано со многими причинами: расширением показаний к КС в интересах плода, выполнением КС при малейшем отклонении от нормального течения родов, заменой им акушерских пособий (наложения акушерских щипцов, вакуум-экстракции плода, классических акушерских пособий при неправильных положениях плода); кроме того, КС стало проводиться по желанию женщины. За последние 30 лет сложился определенный стереотип мышления, что КС в любой ситуации – это оптимальный метод родоразрешения для плода. Таким образом, в ближайшие годы не следует ожидать значительного снижения частоты проведения этой операции [1, 6, 7]. А если тенденции к росту сохраняются, то частота КС в ряде стран может превысить 50% [6, 8].

Глобальное увеличение частоты КС, особенно в развитых странах, остается предметом дискуссий в медицинском сообществе. Обсуждаются не только причины роста частоты абдоминального родоразрешения, но и его последствия для здоровья матери и ребенка.

Безусловно, КС – это операция, спасающая жизнь при определенных осложнениях во время беременности и родов,

и она должна быть доступна всем нуждающимся в ней женщинам. Однако, не умаляя значения КС как жизненно спасающей операции, многочисленные исследования обращают внимание на ее краткосрочные и отдаленные последствия для здоровья матери и ребенка [9, 10].

Дети, рожденные путем КС, испытывают влияние различных физических, гормональных, бактериальных и медицинских воздействий в интранатальном и раннем постнатальном периоде. Они нередко подвергаются воздействию антибактериальных препаратов как до рождения, так и после.

Во время КС отсутствуют воздействия механических сил и гормонов стресса, которые наблюдаются при естественных родах и дают важные сигналы ребенку для его подготовки и приспособления к внеутробной жизни. Повышение концентрации гормонов стресса во время рождения необходимо для развития гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси ребенка, иммунной системы, для созревания легких и других органов, а также для нейrogenеза. У младенцев, рожденных путем КС, отсутствие необходимых триггеров во время рождения может дополнительно усугубляться более короткой беременностью, связанной с плановым КС ранее 40 нед. Известно, что у детей, рожденных путем КС, снижен уровень кортизола в пуповинной крови, в неонатальном периоде у них чаще наблюдаются нарушения процессов адаптации, транзиторное тахипноэ новорожденных, респираторный дистресс-синдром и легочная гипертензия, в результате чего они чаще требуют госпитализации после рождения в неонатальные отделения [9, 11].

Не менее опасны и неблагоприятные отдаленные последствия КС. Различные исследования выявляют связь между рождением путем КС и многочисленной патологией: желудочно-кишечными болезнями, ожирением, повышением артериального давления, метаболическим синдромом, астмой, инфекциями дыхательных путей, изменениями функции печени, аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом 1-го типа и неврологическими проблемами [9, 12]. Однако в метаанализах 2018 и 2020 гг. удалось подтвердить взаимосвязь КС пока только с повышенным риском инфекций дыхательных путей, ожирения и астмы. Расходящиеся выводы различных исследований могут быть вызваны влиянием слишком многочисленных факторов на здоровье человека, в связи с чем необходимы дальнейшие и более масштабные исследования [9, 11, 12].

Между тем продолжается научный поиск не только последствий КС, но и механизмов его неблагоприятного влияния.

Одной из гипотез является гипотеза отрицательного влияния механизма эпигенетического изменения экспрессии генов при КС. Обнаружено, что в лейкоцитах пуповинной крови и в стволовых клетках детей, рожденных путем КС,

больше метилированных ДНК, чем у рожденных вагинально. Биологическое значение этих изменений не сразу очевидно, и их предстоит еще изучать [9].

Между тем накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что значимым механизмом формирования неблагоприятных последствий КС может быть изначально нарушенное становление микробиома у ребенка вследствие рождения путем КС.

Самый густонаселенный микроорганизмами орган у человека – желудочно-кишечный тракт. У взрослого человека обитает около 100 трлн кишечных бактерий, которые превосходят количество соматических клеток в соотношении 1,3:1. Кишечный микробиом обладает огромным разнообразием, включая более 1000 различных видов и около 160 видов на образец кала. Кишечный микробиом содержит примерно в 25 раз больше генов, чем геном человека. Человеческий микробиом стал предметом особого интереса, и за последние два десятилетия многочисленные исследования показали его влияние как на наше настоящее здоровье, так и на формирование будущего здоровья у детей [13–15].

Защита от колонизации патогенами – хорошо известная функция микробиоты, опосредованная несколькими механизмами, включая производство бактерицидов, конкуренцию за питательные вещества, стимуляцию врожденного иммунитета человека путем распознавания микробно-ассоциированных молекулярных паттернов через Toll-подобные рецепторы. Микробиота кишечника важна для метаболических функций, ферментации неперевариваемых углеводов, трофического эффекта на слизистую оболочку кишечника, а также для системных эффектов через производство короткоцепочечных жирных кислот. Она взаимодействует с иммунными клетками, обеспечивая основные иммунные функции с модуляцией врожденного иммунитета и развитием клеточного иммунитета [13, 16, 17].

Нарушение микробного баланса может вызывать широкий спектр иммуноопосредованных нарушений: воспалительных заболеваний кишечника, аутоиммунных и аллергических заболеваний. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о влиянии микробиоты кишечника на поведение, связанное со стрессом, включая тревогу и депрессию, а также на развитие психоневрологических расстройств. Учитывая, что микробиота кишечника имеет большое значение в развитии метаболизма и иммунной системы детей, в настоящее время растет доказательство важности правильного становления ранней микробиоты кишечника для формирования здоровья ребенка в будущем [13, 16–18].

К настоящему времени известно, что внутриматочная среда нестерильна. Микробная ДНК обнаруживается в плаценте, околоплодных водах и меконии. Однако количество микроорганизмов, полученных ребенком внутриматочно, невелико и, по-видимому, обнаруженные бактерии нежизнеспособны для создания микробиоты кишечника ребенка. Кроме того, важные для первоначального заселения кишечника бактерии (лакто- и бифидобактерии) в пренатальных нишах встречаются редко. В связи с этим большую важность для становления кишечного микробиоценоза приобретает вертикальная передача микрофлоры от матери ребенку в процессе родов [15, 16, 19].

Состав бактерий, с которыми первоначально сталкивается младенец, родившийся естественным путем, сильно отличается от такового при КС. При этом ситуация еще может ухудшаться более частым применением антибиотиков при КС [9, 13]. Дети, рожденные естественным путем, преимущественно получают бактерии из влагалища и перинатальной зоны матери. При КС дети заселяются преимущественно бактериями материнской кожи и окружающей среды больницы [13, 16, 17, 20, 21].

Многочисленные работы посвящены сравнительному изучению состава микробиоты кишечника детей, родившихся вагинально или с помощью КС. Также авторы многих работ пытались ответить на вопрос о длительности существования выявленных различий. По некоторым позициям получены схожие результаты, но отмечается еще довольно много неопределенных и противоречивых данных.

Все авторы сходятся во мнении, что микробиота кишечника у детей, рожденных путем КС, существенно отличается от микробиоты детей, родившихся через естественные родовые пути, не только по составу, но и по разнообразию. Все обращают внимание на общее снижение разнообразия кишечного микробиома и на меньшее количество *Bacteroides* у детей, родившихся путем КС [9, 12, 16, 17, 21–28]. Также в подавляющем большинстве исследований было обнаружено доминирование и значительно большее разнообразие *Actinobacteria*, таких как *Bifidobacteria*, у детей, рожденных естественным путем, и лишь единичные исследования не смогли это продемонстрировать [12, 17, 21–27, 29].

Противоречивые результаты получены в отношении количества *Lactobacillus* и *Enterobacteriaceae* при разных способах родоразрешения [17, 27, 28]. Имеются работы, показавшие, что у детей, родившихся через естественные родовые пути, большее количество *Lactobacillus*, *Pectobacterium* и *Prevotella* по сравнению с детьми, родившимися с помощью КС [12, 17, 23, 25]. Многими авторами обнаружено, что *Lactobacillus* значительно чаще встречаются при родоразрешении через естественные родовые пути [12, 17, 27–29]. Однако есть работы, в которых не удалось установить зависимость состава *Firmicutes* (таких как *Clostridium perfringens*, *Enterococcus*- и *Lactobacillus*-подобных бактерий) от способа родоразрешения [22, 27, 30, 31]. Напротив, когортное исследование новорожденных, проведенное в 3 европейских странах, а также в Индии, подтвердило высокую распространенность *Clostridia* у детей, рожденных путем КС, по сравнению с родившимися естественным путем [27, 32, 33]. В работе японских авторов также обнаружено, что дети, рожденные с помощью КС, имеют значительно более высокое носительство альфа-токсигенных *Clostridium perfringens*, а кишечное представительство группы *B. fragilis* и бифидобактерий у них снижено. При этом обращается внимание, что эти изменения проявляются не ранее чем через 1 нед после рождения [34].

S. Akagawa и соавт. продемонстрировали большее количество *Bacteroides* и *Enterobacteriales* у детей после рождения через естественные родовые пути, в то время как у детей после КС преобладали *Streptococcus*. Стрептококки в основном относятся к микрофлоре кожи, носовой и рото-

вой полости, что подтверждает факт формирования микробиоты кишечника детей, рожденных путем КС, из этих локусов тела и из больничной среды [28].

Таким образом, по заключению исследований в микробиоме кишечника детей, родившихся путем КС, преобладают кожные и ротовые бактерии человека, в том числе *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacteria*, *Veillonella* и *Propionibacterium*. Кроме того, ряд работ показал большее заселение микробиома ребенка после КС *Haemophilus*, *Clostridiaceae*, *Klebsilla* и *Enterococcus* [17, 13, 21, 23, 27].

Некоторые противоречивые результаты, полученные в различных исследованиях, могут зависеть как от условий среды, так и от техники методов исследования. Помимо способа родоразрешения, другие факторы, такие как место рождения, микробиота влагалища и кожи матери, тип кормления ребенка, масса тела при рождении, гестационный возраст, госпитализация после рождения, внутриутробное применение пробиотиков, профилактика антибиотиками во время родов, влияют на структуру микробиоты кишечника младенца [9, 25, 27]. Соответственно, необходимы новые исследования, которые внесут больше ясности в вопросы особенностей формирования микробиома кишечника у детей, рожденных путем КС.

При изучении взаимосвязи кишечной микробиоты со способом родоразрешения важно учитывать возраст ребенка, так как различия могут недостаточно проявляться на мекониевой стадии, но становятся более заметными впоследствии [16]. В то же время в одном из исследований авторы описали различия микробиоты мекония в зависимости от способа родоразрешения, которые заключались в более редком выявлении бактерий рода *Lactobacillus* (особенно подгруппы *L. gasseri*) у детей, рожденных путем КС [16, 17].

В настоящее время точно не известно, как долго сохраняются изменения микробиоты кишечника после КС, но есть свидетельства о том, что, возможно, они могут сохраняться и до взрослой жизни. Так, в некоторых работах обнаружили дисбаланс микрофлоры, связанный с КС, у 6-месячных младенцев [16, 34]. В других исследованиях обращалось внимание на недостаточное количество *Bacteroides* в течение первого года жизни у младенцев, рожденных путем КС [25–27]. Более низкое общее микробное разнообразие у детей после КС отмечалось в течение первых 2 лет жизни. Ряд авторов свидетельствуют, что различия в кишечной микробиоте постепенно исчезают к 3 годам, в то время как в других работах выявлено персистирование нарушений микробиоты до 7 лет [16, 35, 36]. А японские авторы обнаружили, что как у младенцев, так и у молодых взрослых субъектов в группе КС наблюдается значительно более низкая частота носительства *B. fragilis* и *L. sakei* по сравнению с группой родившихся естественным путем [16].

Пока в отношении длительности сохранения микробного дисбаланса у детей, рожденных путем КС, еще нет единых представлений [9].

По-видимому, достаточно длительные изменения ранней микрофлоры кишечника у детей, рожденных путем КС, могут вносить свою отрицательную роль в развитие ряда заболеваний в будущем. Известно, что бактерии участвуют в созре-

вании и регуляции иммунной системы, влияя на уровень естественных киллеров, популяцию Т-лимфоцитов, секрецию IgA и синтез провоспалительных цитокинов. Например, *B. fragilis* имеет значимое воздействие на иммунную систему, и ее низкое представительство в микробиоте детей после КС может неблагоприятно сказываться на формирование иммунной защиты. Виды *Bifidobacterium* способны предотвращать некротизирующий энтероколит, участвовать в регуляции массы тела младенцев, а *Lactobacillus* уменьшают гиперреактивность дыхательных путей, ограничивая присутствие воспалительных клеток в перибронхиальной ткани [9, 12, 16, 37]. У детей, рожденных путем КС, в совокупности отмечены отложенная колонизация бактерий типа *Bacteroides*, низкое бактериальное разнообразие и снижение ответов Th1 в течение первых 2 лет жизни, что может иметь связь с повышенным риском развития аллергических заболеваний [23, 35, 38].

Снижение видового состава микроорганизмов приводит к изменению содержания метаболитов в сыворотке и стуле у младенцев после КС [17]. Дети, рожденные путем КС, имеют значительно более низкий уровень короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях и, следовательно, более высокий pH стула, что связано с более низким содержанием *B. fragilis*, лактобацилл и бифидобактерий, которые вырабатывают короткоцепочечные жирные кислоты и поддерживают более низкий уровень pH в кишечнике, что в конечном итоге сдерживает рост условно-патогенных микроорганизмов, в том числе токсигенных *C. perfringens*. Таким образом, нарушение становления кишечной микрофлоры у детей, рожденных путем КС, может приводить к повышенному риску кишечных инфекций [16, 34]. Также отмечены относительно более низкие уровни пропионата в кале у младенцев и у молодых взрослых субъектов, рожденных путем КС, что может быть связано со снижением распространенности *Bacteroides*, которые продуцируют пропионат [39]. Интересно, что и бактериоиды, и пропионат были вовлечены в отдельных исследованиях в риск развития ожирения [16].

В настоящее время широко известна концепция существования оси «кишечник–мозг», т.е. двунаправленного канала коммуникаций между центральной нервной системой и кишечником. Этот комплекс коммуникаций обеспечивает как координацию желудочно-кишечных функций, так и обратное влияние последних на центральную нервную систему. Микробиота кишечника в настоящее время рассматривается как неотъемлемый участник этих связей, влияющий на обе системы [40].

Учитывая значимое влияние ранней микробиоты на здоровье будущего поколения, обсуждаются различные технологии, которые могли бы нивелировать неблагоприятные эффекты КС на микробиоту кишечника младенцев. Одним из предложенных методов является вагинальный посев, который рассматривается как потенциальный способ колонизировать младенцев микрофлорой, которую они получили бы при вагинальных родах. Вагинальный посев предполагает обеспечение контакта новорожденного с материнской вагинальной микробиотой сразу после рождения. Для этого может использоваться накожное нанесение марли, предва-

рительно инкубированной во влагалище матери, или пероральное введение материнской микробиоты, полученной перед рождением ребенка [23, 41, 42]. Эффективность влагалищного посева еще недостаточно изучена, и высказываются опасения в отношении возможности ятрогенного инфицирования ребенка, поэтому применение данного метода требует исключения заражения ребенка инфекциями, передающимися интранатально (стрептококком группы В, вирусом простого герпеса и др.) [41].

Альтернативным способом улучшения микробиома кишечника новорожденных после КС может стать организация правильного вскармливания. Питание новорожденных и детей грудного возраста является крайне важным фактором, влияющим на микробиоту, а прекращение грудного вскармливания вносит вклад в наиболее фундаментальный сдвиг в составе бактерий [43].

В женском молоке насчитывается более 200 различных видов бактерий с большими индивидуальными вариациями, при этом в 1 л молока содержится 10^9 микроорганизмов. В период грудного вскармливания кишечник ребенка колонизируется представителями *Actinobacteria* и *Firmicutes*. Актинобактерии представлены в основном *Bifidobacterium*: *B. breve*, *B. longum*, *B. dentium*, *B. infantis* и *B. pseudocatenulatum*; к основным лактобациллам относятся *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. salivarius*, *L. lactis* и *L. reuteri*. В образцах грудного молока из Германии и у австрийских матерей лактобактерии обнаруживались чаще, чем бифидобактерии, при этом одним из наиболее распространенных видов являлась *L. fermentum*. Помимо бактерий, грудное молоко характеризуется уникальным составом олигосахаридов, а также многими антимикробными факторами, такими как лизоцим, лактоферрин, секреторный иммуноглобулин А, которые обеспечивают дополнительную селекцию кишечного микробиома младенцев [23, 44].

Насколько грудное вскармливание может исправить микробный дисбаланс после КС, точно неизвестно. С одной стороны, обнаружено, что в возрасте 1 мес дети, рожденные вагинальным путем, все еще имеют более высокую долю *Bacteroides* независимо от типа кормления [28, 34]. С другой стороны, показано, что даже неполное кормление грудным молоком уменьшает выраженность дисбиотических изменений кишечника у новорожденных [15, 28]. Однако авторы еще одной работы обращают внимание на то, что, в отличие от исключительно грудного вскармливания, введение смеси приводит к сохранению изменений микробиома в возрасте 6 нед, что, с точки зрения исследователей, предлагает новые доказательства в поддержку принципов инициативы Всемирной организации здравоохранения и необходимости применения докорма детскими молочными смесями исключительно по медицинским показаниям [25].

Возможным и потенциально эффективным способом улучшения микробиоты кишечника ребенка после КС является использование добавок пребиотиков и пробиотиков, что особенно актуально при искусственном вскармливании [13, 17, 27].

Пребиотики определяются как неперевариваемые пищевые вещества, приносящие пользу макроорганизму, спо-

собствуя росту полезных кишечных бактерий. Пребиотики включают олигосахариды, пищевые волокна и другие неперевариваемые углеводы [15].

В настоящее время многие молочные смеси дополняются пребиотиками, такими как короткоцепочечные галакто-олигосахариды и длинноцепочечные фруктоолигосахариды, которые увеличивают общее представительство *Bifidobacterium* в микробиоме младенцев и, подобно грудному молоку, способствуют преобладанию лактата и короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике [25, 45, 46]. Существуют многообещающие результаты исследований, в которых отмечено увеличение мягкости стула, улучшение состава микробиоты кишечника, усиление иммунной защиты, снижение частоты кишечных и респираторных инфекций при использовании молочных смесей с пребиотиками [20, 23, 29].

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые способствуют улучшению микробиоты кишечника и приносят пользу для здоровья макроорганизма. Как можно более раннее назначение пробиотиков для коррекции дисбиоза может дать детям большее преимущество в формировании адекватной кишечной микробиоты. Положительные эффекты применения пробиотиков включают: а) улучшение состава кишечной микрофлоры; б) сохранение его устойчивости; в) конкуренцию с патогенами за питательные вещества и адгезию; г) укрепление барьера слизистой оболочки кишечника; д) противовоспалительное действие; е) модуляцию иммунной системы [15, 23, 47].

Изучают эффекты различных добавок пробиотиков для детей первого года жизни: *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium breve* Bb12, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus fermentum* [23, 45, 46, 48, 49].

В питании как детей, так и взрослых используется пробиотический штамм *L. fermentum*. Первоначально эта грамположительная бактерия была выделена из грудного молока. Добавки с *L. fermentum* способствуют повышению иммунной защиты организма и используются для разработки новых функциональных продуктов питания с полезными свойствами для здоровья человека [50]. Компании HiPP удалось включить *L. fermentum* в состав детских молочных смесей, включая гипоаллергенные смеси. Безопасность и пробиотический потенциал данной бактерии были продемонстрированы как в эксперименте, так и в клинических исследованиях, в том числе с участием детей в возрасте от 1 до 12 мес. Использование молочной смеси, обогащенной *L. fermentum*, безопасно и хорошо переносится, при этом отмечено улучшение здоровья младенцев за счет снижения частоты желудочно-кишечных и респираторных инфекций. Также продемонстрировано, что бактерии *L. fermentum*, введенные в молочную смесь, способны выживать в условиях желудочно-кишечного тракта младенцев и обнаруживаться живыми в кале [45, 46].

Учитывая синергизм благоприятного влияния пребиотиков и пробиотиков, они названы синбиотиками, и применение их в комбинации будет увеличивать выживаемость полезных бактерий, улучшать состояние микробиоты и функций желудочно-кишечного тракта [15]. Так, наличие

HiPP
COMBIOTIC®

Помогает формировать
здоровую кишечную
микрофлору

Владелец компании
Штефан Хипп
Stefan Hipp

Молочная смесь HiPP 2 Combiotic.
Вдохновлено грудным молоком.

- ✓ Пробиотик *L.fermentum hereditum®*, выделенный из грудного молока
- ✓ Пребиотик, подобный содержащемуся в грудном молоке
- ✓ Смесь Омега-3 и Омега-6 для гармоничного роста и развития
- ✓ Органическое молоко

За это я ручаюсь своим именем.

Stefan Hipp

Горячая линия HiPP: 8 800 200 20 17 (звонок бесплатный на территории РФ). Идеальной пищей для грудного ребенка является молоко матери. Перед принятием решения о вскармливании с помощью заменителей грудного молока необходимо проконсультироваться со специалистом. Реклама.

hipp.ru

в детских молочных смесях комбинации олигосахаридов и *L. fermentum* будет усиливать положительные эффекты обеих добавок [45, 46].

Конечно, к настоящему времени еще далеко не все вопросы, касающиеся особенностей становления микробиоты младенцев, рожденных путем КС, раскрыты. Еще недостаточно данных о выборе оптимальных пре- и пробиотиков, их дозы и продолжительности применения. Требуется больше исследований, направленных на изучение формирования будущего здоровья новорожденных, в том числе их когнитивных функций, частоты atopических и воспалительных реакций, особенностей иммунитета в зависимости от выраженности раннего дисбиоза кишечника и методов его коррекции [13, 15, 23].

Естественными и наилучшими факторами для развития ребенка являются рождение через естественные родовые пути и последующее грудное вскармливание, которые в самом раннем возрасте обеспечивают формирование оптимального микробиома. Важность именно этого раннего периода формирования здоровья подчеркивается широко известной концепцией «первых 1000 дней» – периода от

зачатия до 2 лет. Первые 1000 дней представляют собой уникальное окно чувствительности, в котором окружающая среда во всех ее формах (питательных, экологических, социально-экономических, бытовых) создает отметки в геноме, программируя здоровье и будущий риск заболеваний человека на всю жизнь. Следовательно, понимание, как формируется кишечное микробное сообщество, в это время имеет большое значение. И именно первые 1000 дней жизни могут представлять собой окно возможностей для использования эффективных интервенций, направленных на улучшение состояния здоровья детей в будущем [13, 23].

Улучшение кишечной микробиоты детей, родившихся путем КС, – очень важная стратегия, которая будет определять формирование будущего здоровья ребенка. Безусловно, всеми мерами необходимо поддерживать исключительно грудное вскармливание в этой группе младенцев. К сожалению, по ряду причин грудное вскармливание не всегда возможно, и в этих случаях, как показывают научные исследования, приоритет будет иметь применение детских питательных смесей с синбиотиками.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Нароган Марина Викторовна (Marina V. Narogan) – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
E-mail: m_narogan@oparina4.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3160-905X>

ЛИТЕРАТУРА

1. Жаркин Н.А., Логутова Л.С., Семикова Т.Г. Кесарево сечение: медицинские, социальные и морально-этические проблемы // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. Т. 19, № 4. С. 5–10.
2. Miseljic N., Basic E., Miseljic S. Causes of an increased rate of caesarean section // Mater. Sociomed. 2018. Vol. 30, N 4. P. 287–289.
3. Слепых А.С. Абдоминальное родоразрешение. Ленинград : Медицина, 1986. 190 с.
4. Здравоохранение в России 2019 : статистический сборник. Москва : Росстат, 2019. 170 с.
5. WHO Statement on Caesarean Section Rates. Geneva: World Health Organization, 2015 (WHO/RHR/15.02). URL: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/en/
6. Лебедева Е.Ю., Михельсон А.Ф., Беспалая А.В., Саблина Н.В., Рымашевский М.А. Кесарево сечение – мировые тенденции (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева. 2021. Т. 8, № 1. С. 20–25.
7. Macfarlane A., Blondel B., Mohangoo A., Cuttini M., Nijhuis J., Novak Z. et al. Wide differences in mode of delivery within Europe: risk-stratified analyses of aggregated routine data from the Euro-Peristat study // BJOG. 2016. Vol. 123, N 4. P. 559–568.
8. Boyle A., Reddy U.M., Landy H.J., Huang C.-C., Driggers R.W., Laughon K.S. Primary cesarean delivery in the United States // Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 122, N 1. P. 33–40.
9. Sandall J., Tribe R.M., Avery L. et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children // Lancet. 2018. Vol. 392, N 10 155. P. 1349–1357.
10. Ипполитова Л.И. Особенности гормональной адаптации новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения // Педиатрия. 2010. Т. 89, № 1. С. 31–36.
11. Keag O.E., Norman J.E., Stock S.J. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: systematic review and meta-analysis // PLoS Med. 2018. Vol. 15. Article ID e1002494.
12. Ślabuszczyńska-Józwiak A., Szymanski J.K., Ciebiała M., Sarecka-Hujar B., Jakiel G. Pediatrics consequences of caesarean section – a systematic review and meta-analysis // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020. Vol. 17. P. 8031.
13. Butel M.-J., Waligora-Dupriet A.-J., Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health // J. Dev. Orig. Health Dis. 2018. Vol. 9, N 6. P. 590–597.
14. Sender R., Fuchs S., Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans // Cell. 2016. Vol. 164. P. 337–340.
15. Akagawa S., Akagawa Y., Yamanouchi S. et al. Development of the gut microbiota and dysbiosis in children // Biosci. Microbiota Food Health. 2021. Vol. 40, N 1. P. 12–18.
16. Nagpal R., Yamashiro Y. Gut microbiota composition in healthy Japanese infants and young adults born by C-section // Ann. Nutr. Metab. 2018. Vol. 73, suppl. 3. P. 4–11.
17. Garcia M.C.S., Yee A.L., Gilbert J.A., Dsouza M. Dysbiosis in children born by caesarean section // Ann. Nutr. Metab. 2018. Vol. 73, suppl. 3. P. 24–32.
18. Rieder R., Wisniewski P.J., Alderman B.L., Campbell S.C. Microbes and mental health: a review // Brain Behav. Immun. 2017. Vol. 66. P. 9–17.
19. Rackaityte E., Halkias J., Fukui E.M., Mendoza V.F., Hayzelden C., Crawford E.D. et al. Viable bacterial colonization is highly limited in the human intestine in utero // Nat. Med. 2020. Vol. 26. P. 599–607.

20. Puccio G., Alliet P., Cajazzo C. et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 64. P. 624–631.
21. Lista G., Meneghin F., Bresesti I., Castoldi F. Functional nutrients in infants born by vaginal delivery or Cesarean section // *Pediatr. Med. Chir. (Medical and Surgical Pediatrics)*. 2017. Vol. 39. P. 184.
22. Shao Y., Forster S.C., Tsaliki E., Vervier K., Strang A., Simpson N., et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth // *Nature*. 2019. Vol. 574. P. 117–121.
23. Francavilla R., Cristofori F., Tripaldi M.E., Indrio F. Intervention for dysbiosis in children born by C-section // *Ann. Nutr. Metab.* 2018. Vol. 73, suppl. 3. P. 33–39.
24. Yang B., Chen Y., Stanton C. et al. Bifidobacterium and Lactobacillus composition at species level and gut microbiota diversity in infants before 6 weeks // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 3306.
25. Madan J.C., Hoen A.G., Lundgren S.N. et al. Effects of Cesarean delivery and formula supplementation on the intestinal microbiome of six-week old infants // *JAMA Pediatr.* 2016. Vol. 170, N 3. P. 212–219.
26. Azad M.B., 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. Vol. 185. P. 385–394.
27. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review // *BMC Gastroenterol.* 2016. Vol. 16. P. 86.
28. Akagawa S., Tsuji S., Onuma C. et al. Effect of delivery mode and nutrition on gut microbiota in neonates // *Ann. Nutr. Metab.* 2019. Vol. 74. P. 132–139.
29. Skorka A., Piescik-Lech M., Kolodziej M. et al. Infant formulae supplemented with prebiotics: are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review // *Br. J. Nutr.* 2018. Vol. 119. P. 810–825.
30. La Rosa P.S., Warner B.B., Zhou Y., Weinstock G.M., Sodergren E., Hall-Moore C.M. et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111, N 34. P. 12 522–12 527.
31. Kabeerdoss J., Ferdous S., Balamurugan R., Mechenro J., Vidya R., Santhanam S. et al. Development of the gut microbiota in southern Indian infants from birth to 6 months: a molecular analysis // *J. Nutr. Sci.* 2013. Vol. 2. P. e18.
32. Adlerberth I., Strachan D.P., Matricardi P.M., Ahrne S., Orfei L., Aberg N. et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120, N 2. P. 343–350.
33. Pandey P.K., Verma P., Kumar H., Bavdekar A., Patole M.S., Shouche Y.S. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp prevalence in vaginally born infants // *J. Biosci.* 2012. Vol. 37, N 6. P. 989–998.
34. Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T., Kawashima K., Nagata S., Nomoto K. et al. Gut dysbiosis following C-section instigates higher colonization of toxigenic *Clostridium perfringens* in infants // *Benef. Microbes*. 2017. Vol. 8. P. 353–365.
35. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section // *Gut*. 2014. Vol. 63. P. 559–566.
36. Azad M.B., 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. Vol. 185, N 5. P. 385–394. PubMed: 23401405.
37. Alfaleh K., Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 4. CD005496.
38. Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F., Björkstén B., Engstrand L., Jenmalm M.C. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age // *Clin. Exp. Allergy*. 2014. Vol. 44, N 6. P. 842–850.
39. Odamaki T., Kato K., Sugahara H., Hashikura N., Takahashi S., Xiao J.Z. et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study // *BMC Microbiol.* 2016. Vol. 16. P. 90.
40. Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome // *Neurobiol. Stress*. 2017. Vol. 7. P. 124–136.
41. Dominguez-Bello M.G., De Jesus-Laboy K.M., Shen N., Cox L.M., Amir A., Gonzalez A. et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer // *Nat. Med.* 2016. Vol. 22. P. 250–253.
42. Butler É.M., Chiavaroli V., Derraik J.G.B., Grigg C.P., Wilson B.C., Walker N. et al. Maternal bacteria to correct abnormal gut microbiota in babies born by C-section // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99, N 30. Article ID e21315.
43. Backhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life // *Cell Host Microbe*. 2015. Vol. 17, N 5. P. 690–703.
44. Soto A., Martín V., Jiménez E. et al. Lactobacilli and Bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014. Vol. 59. P. 78–88.
45. Gil-Campos M., Lopez M.A., Rodriguez-Benitez M.V. et al. Lactobacillus fermentum CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1–6 months of age: a randomized controlled trial pharmacological research // *Pharmacol. Res.* 2012. Vol. 65. P. 231–238.
46. Maldonado J., Gil-Campos M., Maldonado-Lobón J.A. et al. Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with Lactobacillus fermentum CECT5716 Lc40 or Bifidobacterium breve CECT7263: randomized controlled trial // *BMC Pediatr.* 2019. Vol. 19. P. 361.
47. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotic consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 11. P. 506–514.
48. Vendt N., Grunberg H., Tuure T. et al. Growth during the first 6 months of life in infants using formula enriched with Lactobacillus rhamnosus GG: double-blind, randomized trial // *J. Hum. Nutr. Diet.* 2006. Vol. 19. P. 51–58.
49. Garcia Rodenas C.L., Lepage M., Ngom-Bru C. et al. Effect of formula containing lactobacillus reuteri DSM 17938 on fecal microbiota of infants born by cesarean-section // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016. Vol. 63. P. 681–687.
50. Naghmouchia K., Belguesmiac Y., Bendalid F. et al. Lactobacillus fermentum: a bacterial species with potential for food preservation and biomedical applications // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020. Vol. 60, N 20. P. 3387–3399.

REFERENCES

1. Zharkin N.A., Logutova L.S., Semikhova T.G. Cesarean section: medical, social and moral-ethical problems. Rossiyskiy vestnik akusher-ginekologa [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]. 2019; 19 (4): 5–10. (in Russian)
2. Miseljić N., Basic E., Miseljić S. Causes of an increased rate of caesarean section. Mater Sociomed. 2018; 30 (4): 287–9.
3. Slepkykh A.S. Abdominal delivery. Leningrad: Meditsina, 1986: 190 p. (in Russian)
4. Healthcare in Russia 2019: statistical compilation. Moscow: Rosstat, 2019: 170 p. (in Russian)
5. WHO Statement on Caesarean Section Rates. Geneva: World Health Organization, 2015 (WHO/RHR/15.02). URL: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-state ment/en/
6. Lebedenko E.Yu., Mikhel'son A.F., Bepalaya A.V., Sablina N.V., et al. Caesarean section – global trends (literature review). Arkhiv akusherstva i ginekologii imeni V.F. Snegireva [Archive of Obstetrics and Gynecology named after V.F. Snegirev]. 2021; 8 (1): 20–5. (in Russian)
7. Macfarlane A., Blondel B., Mohangoo A., Cuttini M., Nijhuis J., Novak Z., et al. Wide differences in mode of delivery within Europe: risk-stratified

analyses of aggregated routine data from the Euro-Peristat study. *BJOG*. 2016; 123 (4): 559–68.

8. Boyle A., Reddy U.M., Landy H.J., Huang C.-C., Driggers R.W., Laughon K.S. Primary cesarean delivery in the United States. *Obstet Gynecol*. 2013; 122 (1): 33–40.

9. Sandall J., Tribe R.M., Avery L., et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet*. 2018; 392 (10 155): 1349–57.

10. Ippolitova L.I. Features of hormonal adaptation of newborns extracted by caesarean section. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky]*. 2010; (1): 31–6. (in Russian)

11. Keag O.E., Norman J.E., Stock S.J. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018; 15: e1002494.

12. Ślabcuszczyńska-Jóźwiak A., Szymanski J.K., Ciebiała M., Sarecka-Hujar B., Jakiel G. Pediatrics consequences of caesarean section – a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17: 8031.

13. Butel M.-J., Waligora-Dupriet A.-J., Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis*. 2018; 9 (6): 590–7.

14. Sender R., Fuchs S., Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016; 164: 337–40.

15. Akagawa S., Akagawa Y., Yamanouchi S., et al. Development of the gut microbiota and dysbiosis in children. *Biosci Microbiota Food Health*. 2021; 40 (1): 12–8.

16. Nagpal R., Yamashiro Y. Gut microbiota composition in healthy Japanese infants and young adults born by C-section. *Ann Nutr Metab*. 2018; 73 (suppl 3): 4–11.

17. Garcia M.C.S., Yee A.L., Gilbert J.A., Dsouza M. Dysbiosis in children born by caesarean section. *Ann Nutr Metab*. 2018; 73 (suppl 3): 24–32.

18. Rieder R., Wisniewski P.J., Alderman B.L., Campbell S.C. Microbes and mental health: a review. *Brain Behav Immun*. 2017; 66: 9–17.

19. Rackaityte E., Halkias J., Fukui E.M., Mendoza V.F., Hayzelden C., Crawford E.D., et al. Viable bacterial colonization is highly limited in the human intestine in utero. *Nat Med*. 2020; 26: 599–607.

20. Puccio G., Alliet P., Cajozzo C., et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64: 624–31.

21. Lista G., Meneghin F., Bresesti I., Castoldi F. Functional nutrients in infants born by vaginal delivery or Cesarean section. *Pediatr Med Chir (Medical and Surgical Pediatrics)*. 2017; 39: 184.

22. Shao Y., Forster S.C., Tsaliki E., Vervier K., Strang A., Simpson N., et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 2019; 574: 117–21.

23. Francavilla R., Cristofori F., Tripaldi M.E., Indrio F. Intervention for dysbiosis in children born by C-section. *Ann Nutr Metab*. 2018; 73 (suppl 3): 33–9.

24. Yang B., Chen Y., Stanton C., et al. Bifidobacterium and Lactobacillus composition at species level and gut microbiota diversity in infants before 6 weeks. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 3306.

25. Madan J.C., Hoen A.G., Lundgren S.N., et al. Effects of Cesarean delivery and formula supplementation on the intestinal microbiome of six-week old infants. *JAMA Pediatr*. 2016; 170 (3): 212–9.

26. Azad M.B., 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: 385–94.

27. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16: 86.

28. Akagawa S., Tsuji S., Onuma C., et al. Effect of delivery mode and nutrition on gut microbiota in neonates. *Ann Nutr Metab*. 2019; 74: 132–9.

29. Skorka A., Piescik-Lech M., Kolodziej M., et al. Infant formulae supplemented with prebiotics: are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br J Nutr*. 2018; 119: 810–25.

30. La Rosa P.S., Warner B.B., Zhou Y., Weinstock G.M., Sodergren E., Hall-Moore C.M., et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111 (34): 12 522–7.

31. Kabeerdoss J., Ferdous S., Balamurugan R., Mechenro J., Vidya R., Santhanam S., et al. Development of the gut microbiota in southern Indian infants from birth to 6 months: a molecular analysis. *J Nutr Sci*. 2013; 2: e18.

32. Adlerberth I., Strachan D.P., Matricardi P.M., Ahne S., Orfei L., Aberg N., et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120 (2): 343–50.

33. Pandey P.K., Verma P., Kumar H., Bavdekar A., Patole M.S., Shouche Y.S. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp prevalence in vaginally born infants. *J Biosci*. 2012; 37 (6): 989–98.

34. Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T., Kawashima K., Nagata S., Nomoto K., et al. Gut dysbiosis following C-section instigates higher colonisation of toxigenic *Clostridium perfringens* in infants. *Benef Microbes*. 2017; 8: 353–65.

35. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroidetes* colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. 2014; 63: 559–66.

36. Azad M.B., 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): 385–94. PubMed: 23401405.

37. Alfaleh K., Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4: CD005496.

38. Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F., Björkstén B., Engstrand L., Jenmalm M.C. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44 (6): 842–50.

39. Odamaki T., Kato K., Sugahara H., Hashikura N., Takahashi S., Xiao J.Z., et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016; 16: 90.

40. Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017; 7: 124–36.

41. Dominguez-Bello M.G., De Jesus-Laboy K.M., Shen N., Cox L.M., Amir A., Gonzalez A., et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016; 22: 250–3.

42. Butler E.M., Chiavaroli V., Derraik J.G.B., Grigg C.P., Wilson B.C., Walker N., et al. Maternal bacteria to correct abnormal gut microbiota in babies born by C-section. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (30): e21315.

43. Backhed F., Roswall J., Peng Y., et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015; 17 (5): 690–703.

44. Soto A., Martín V., Jiménez E., et al. Lactobacilli and Bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59: 78–88.

45. Gil-Campos M., Lopez M.A., Rodriguez-Benitez M.V., et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1–6 months of age: a randomized controlled trial pharmacological research. *Pharmacol Res*. 2012; 65: 231–8.

46. Maldonado J., Gil-Campos M., Maldonado-Lobón J.A., et al. Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 or *Bifidobacterium breve* CECT7263: randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2019; 19: 361.

47. Hill C., Guarner F., Reid G., et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotic consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 506–14.

48. Vendi N., Grunberg H., Tuure T., et al. Growth during the first 6 months of life in infants using formula enriched with *Lactobacillus rhamnosus* GG: double-blind, randomized trial. *J Hum Nutr Diet*. 2006; 19: 51–8.

49. Garcia Rodenas C.L., Lepage M., Ngom-Bru C., et al. Effect of formula containing *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on fecal microbiota of infants born by cesarean-section. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 63: 681–7.

50. Naghmouchia K., Belguesmiac Y., Bendalid F., et al. *Lactobacillus fermentum*: a bacterial species with potential for food preservation and biomedical applications. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020; 60 (20): 3387–99.