

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 579.61

© Коллектив авторов, 2024

### В.Р. Амирова<sup>1</sup>, Л.М. Балашова<sup>2</sup>, М.М. Климентьева<sup>1</sup>, Е.А. Богомолова<sup>3</sup> **МИКРОБИОТА ГРУДНОГО МОЛОКА: ВКЛАД В ЗДОРОВЬЕ РЕБЁНКА**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>Перинатальный центр ГБУЗ «Республиканская клиническая больница

имени Г.Г. Куватова», г. Уфа

<sup>3</sup>ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Грудное молоко признано идеальной пищей для новорожденных и детей грудного возраста благодаря наличию не только разнообразных питательных и биоактивных компонентов, но и полезных бактерий. В последнее время растет интерес к грудному молоку (ГМ) как к потенциальному источнику пробиотиков и комменсальных бактерий для младенца, которые могут влиять как на колонизацию желудочно-кишечного тракта, так и на созревание иммунной системы ребенка. Являясь физиологическим и постоянным источником комменсальных бактерий и пробиотических веществ, ГМ играет первостепенную роль в программировании здоровья ребенка. В современной литературе появляется все больше данных, указывающих на лучшую защищенность детей, находящихся на грудном вскармливании (ГВ), от инфекционных (средний отит, респираторные и кишечные инфекции) и неинфекционных хронических заболеваний, проявляющихся в более позднем возрасте (сахарный диабет 2 типа, ожирение, сердечно-сосудистые, аллергические заболевания, в том числе атопический дерматит и бронхиальная астма).

Целью настоящего обзора явилось обобщение современных данных о микробиоте грудного молока как о предикторе здоровья растущего организма.

**Ключевые слова:** грудное молоко, грудное вскармливание, микробиота, кишечник, дети.

### V.R. Amirova, L.M. Balashova, M.M. Klimenteva, E.A. Bogomolova **BREAST MILK MICROBIOTA: CONTRIBUTION TO CHILD HEALTH**

Breast milk is recognized as an ideal food for newborns and infants due to the presence of not only a variety of nutritional and bioactive components, but also beneficial bacteria. Recently, there has been a growing interest in breast milk (BM) as a potential source of probiotics and commensal bacteria for the infant, which can affect both the colonization of the gastrointestinal tract and the maturation of the child's immune system. As a physiological and constant source of commensal bacteria and probiotic substances, BM plays a primary role in programming a child's health. In modern literature, there is an increasing amount of data indicating better protection of breastfed children from infectious (otitis media, respiratory and intestinal infections) and non-infectious chronic diseases that manifest themselves at a later age (type 2 diabetes mellitus, obesity, cardiovascular, allergic diseases, including atopic dermatitis and bronchial asthma). The purpose of this review was to summarize modern data on the microbiota of breast milk as a predictor of the health of a growing organism.

**Key words:** breast milk, breastfeeding, microbiota, intestine, children.

Ценность грудного молока (ГМ) для здоровья ребёнка является неоспоримым и общепризнанным фактом в мировом медицинском сообществе. Результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований убедительно доказывают, что грудное вскармливание (ГВ) является основным фактором, определяющим здоровье человека в краткосрочной и долгосрочной перспективе [1,2]. Полезные эффекты для здоровья ребенка во многом обусловлены составом ГМ, богатого питательными, иммунными и биоактивными соединениями. Кроме того, присутствие комменсальных и потенциально пробиотических бактерий также является важным фактором, объясняющим защитные свойства ГМ.

Период ГВ является одним из главных этапов формирования микробиома человека. Грудное молоко играет ведущую роль в становлении микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и созревании иммунной систе-

мы растущего организма [3-6]. Существующие ранее гипотезы связывали присутствие бактерий в человеческом молоке с его загрязнением извне или развитием мастита у матери. Однако в начале 2000-х годов появились исследования, доказывающие существование в ГМ комменсальных бактерий, ДНК которых отличалась от той, что была обнаружена у бактерий, выделенных с поверхности кожи груди [7,8]. Использование методов секвенирования следующего поколения позволило определить популяции микроорганизмов, составляющих основную бактериальную микробиоту (бактериом) ГМ [9]. Преобладающими типами бактерий в ГМ являются *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*. При исследовании на уровне рода наиболее распространенными таксонами являются *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Ralstonia*, *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Enterobacter* [10-12].

Являясь физиологическим и постоянным источником комменсальных бактерий и пробиотических веществ, ГМ играет первостепенную роль в программировании здоровья ребенка. В современной литературе появляется все больше данных, указывающих на лучшую защищенность детей, находящихся на ГВ, от инфекционных (средний отит, респираторные и кишечные инфекции) и неинфекционных хронических заболеваний, проявляющихся в более позднем возрасте (сахарный диабет 2 типа, ожирение, сердечно-сосудистые, аллергические заболевания, в том числе атопический дерматит и бронхиальная астма) [13-17]. Благоприятное влияние ГМ распространяется на формирование когнитивных функций ребёнка, а также на снижение риска возникновения синдрома внезапной детской смерти [18,19]. Микробиом ГМ и его биоактивные компоненты в настоящее время рассматриваются в качестве потенциальных модуляторов роста младенцев [20].

**Влияние микробиома ГМ на развитие ожирения.** Микробиота ГМ играет важную роль в контроле веса и защищает ребенка от развития ожирения. Различные пробиотические штаммы лакто- и бифидобактерий ГМ обеспечивают профилактический эффект в отношении ожирения за счет снижения жировой массы тела. Связанная с ожирением микробиота кишечника изменяет потребление энергии хозяином, чувствительность к инсулину, воспаление и накопление жира. Более того, метаболиты, полученные из микробиоты кишечника, могут контролировать аппетит напрямую, влияя на ЦНС, или косвенно, изменяя секрецию гормонов кишечника. Модуляция микробиоты кишечника с помощью пробиотиков, пребиотиков и других диетических компонентов рассматривается как один из способов борьбы с ожирением и связанными с ним осложнениями [21,22].

Эффекты *Lactobacillus rhamnosus* оценивались у потомства женщин, получавших пробиотик за четыре недели до предполагаемой даты родов и в течение шести месяцев после родов. Индекс массы тела (ИМТ) детей измерялся в динамике в течение 10 лет. Применение *Lactobacillus rhamnosus* матерями позволяло предупредить чрезмерное увеличение массы тела у детей в течение первых нескольких лет жизни, особенно в возрасте 4 лет [23]. Бактериом ГМ матерей, использовавших во время ГВ такие пробиотики, как *Lactobacillus plantarum 73a* и/или *Bifidobacterium animalis subsp. lactis INL*, создаёт условия для профилактики развития

ожирения у детей посредством повышения альфа-разнообразия кишечного бактериома. Профилактическое действие описанных пробиотических штаммов связано с повышением целостности кишечного барьера, выработкой полезных метаболитов и модуляцией иммунной системы ребёнка [24]. Применение описанных штаммов пробиотиков приводит к снижению числа представителей типа *Proteobacteria*, напрямую связанных с патогенетическими звеньями ожирения [25].

**Влияние микробиома ГМ на развитие иммунных заболеваний.** Влияние ГВ на иммунную систему ребёнка заключается в обеспечении пассивного иммунитета посредством таких его компонентов как лактоферрин, казеин, лизоцим, супероксиддисмутаза, фактор активации тромбоцитов, лактопероксидаза, остеопонтин, ацетилгидролаза, олигосахариды, гликозаминогликаны и др. Данные компоненты ГМ обладают прямым противовоспалительным и антиоксидантным действием и защищают ребенка от инфекций и рака [6,26].

Дефицит бифидобактерий и олигосахаридов ГМ (ОГМ) многие исследователи связывают с повышением риска развития системного воспаления и иммунными нарушениями в первые годы жизни ребёнка. По мнению ряда авторов, *Bifidobacterium breve*, используя ОГМ в качестве метаболического субстрата, способствует формированию здоровой микробиоты ЖКТ ребенка, модулирует созревание иммунной системы и защищает от инфекции [27]. Было установлено, что *Bifidobacterium infantis EVC001* подавляют продукцию цитокинов кишечного Т-хелпера 2 (Th2) и Th17 и индуцируют выработку интерферона  $\beta$  (IFN  $\beta$ ), а также иммуnoreгулирующего галектина-1 [28,29]. Штаммы *L. salivarius CECT5713* и *L. fermentum CECT5716*, выделенные из ГМ, обладают иммуномодулирующей активностью, о чем свидетельствуют активация естественных клеток-киллеров НК, Т-клеток и Трег-клеток, а также индукция широкого спектра цитокинов в периферической крови *in vitro* [30].

**Влияние микробиома ГМ на развитие астмы и других аллергических заболеваний.** Отличительной чертой кишечного бактериома является его влияние на развитие аллергических заболеваний. Комменсальные бактерии материнского происхождения играют важную роль в профилактике аллергии и астмы у потомства [31]. Явление дисбактериоза кишечника в раннем возрасте отрицательно влияет на становление иммунной системы, что в будущем приводит к развитию атопиче-

ского дерматита, пищевой аллергии и астмы. На животных моделях пищевой аллергии продемонстрирована защитная роль клостридий в индукции Трег-клеток, что важно для развития оральной толерантности, а также для снижения проницаемости кишечника и последующей сенсibilизации к пищевым антигенам [32]. Аналогичные результаты получены в исследованиях на людях: клостридии были недостаточно представлены в стуле детей в возрасте от 3 до 6 месяцев, у которых позже развилась пищевая сенсibilизация [33,34].

Бифидобактерии, по-видимому, также играют важную роль в противоаллергическом иммунитете, поскольку низкие их уровни в кишечнике детей первых 6 месяцев жизни связаны с более высокой частотой atopических заболеваний [35]. Потенциальный защитный эффект бифидобактерий продемонстрирован в исследовании, которое показало высокую распространенность *Bifidobacterium infantis* в стуле сельских детей с более низким уровнем аллергических заболеваний (6,5% случаев), чем городских детей (35% случаев) [36]. В недавнем исследовании было доказано, что такие представители младенческого фекального микробиома, как *Bacteroides*, а не *Bifidobacterium*, преимущественно оказывают защитное действие в отношении развития астмы [37]. В том же исследовании микробиом кишечника детей в возрасте 12 месяцев с более высоким содержанием *Coprococcus* и *Roseburia* и большим количеством генов, связанных с синтезом бутирата, ассоциировался с защитой от развития астмы у этих же детей в школьном возрасте. Аналогичным образом результаты канадского исследования CHILD показывают, что новорожденные, у которых к 1 году жизни развивается аллергическая сенсibilизация, имеют менее разнообразный кишечный метаболит при рождении [38].

Данные, полученные при исследовании GUSTO, также продемонстрировали функциональные особенности микробиома и метаболизма кишечника у atopичных младенцев в возрасте от 3 недель до 12 месяцев [39]. В возрасте 3-х недель младенцы, у которых развилась atopическая экзема, демонстрировали снижение численности *Bacteroides fragilis* и увеличение численности *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, а также повышенную экспрессию генов вирулентности, кодирующих адгезию, инвазию и флагеллин. В то же время *Bacteroides fragilis*, которую ребенок получает от матери, обладает способностью метаболизировать ОГМ и продуцировать короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Кроме того,

*Bacteroides fragilis* продуцирует множественные поверхностные полисахариды, наиболее иммунодоминантным из которых является полисахарид А (PSA). Исследование на безмикробных животных продемонстрировало важную роль бактериального PSA в иммунном гомеостазе, в частности в коррекции системного дефицита Т-клеток и регуляции баланса клеток Th1/Th2, подчеркивая потенциальный защитный эффект ранней колонизации *Bacteroides fragilis* в отношении atopии [40].

В возрасте 3, 6 и 12 месяцев у детей с atopическими заболеваниями наблюдалось в меньшей степени количественное и видовое разнообразие кишечных бактерий, которые, как известно, производят КЦЖК (бутират и пропионат). В ряде исследований продемонстрирована связь между низкими уровнями в стуле пропионата и бутирата, а также между отсутствием в микробиоме кишечника младенца генов, кодирующих ключевые ферменты для расщепления углеводов и выработки бутирата, и повышенным риском развития экземы, пищевой аллергии, atopической сенсibilизации и астмы [39,41,42]. КЦЖК, вероятно, влияют на риск развития atopических заболеваний благодаря способности укреплять кишечный барьер, а также через прямую модуляцию функции иммунных клеток и влияние на экспрессию генов хозяина путем ингибирования гистондеацетилазы [43-45]. Было показано, что посредством ингибирования гистондеацетилазы ацетат и бутират повышают транскрипцию белка FOXP3, вызывая дифференциацию Трег-клеток, что обеспечивает профилактику бронхиальной астмы [46,47].

**Влияние микробиома ГМ на развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта.** Полезные бактерии, связанные с человеческим молоком, оказывают защитное действие на функцию ЖКТ детей грудного возраста [48,49]. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), включавшем 236 младенцев на искусственном вскармливании (ИВ), были показаны положительные эффекты добавления в смесь *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 или *Bifidobacterium breve* CECT7263, которые ранее были получены из ГМ. Так, у младенцев, получавших *Bifidobacterium breve* CECT7263, риск возникновения плача был в 1,7 раза ниже, чем в контрольной группе. С другой стороны, частота диареи у младенцев, получавших молочные смеси с добавлением *Lactobacillus fermentum* CECT5716, была на 44% ниже, чем у младенцев, получавших контрольную смесь, а продолжительность диареи сократилась на 2,5

дня [50]. Назначение младенцам с коликами *L. reuteri*, которая определяется в ГМ у 10-15% лактирующих женщин, приводило к значительному сокращению времени плача и снижению уровня кальпротектина в кале [51].

Некротический энтероколит (НЭК) – тяжелое заболевание новорожденных, характерное преимущественно для недоношенных детей [52]. Несколько исследований показали, что ГМ снижает риск развития НЭК, особенно среди преждевременно родившихся детей [53]. Статистически значимое снижение частоты НЭК у недоношенных детей отмечается при вскармливании как молоком матери, так и донорским молоком [54]. Донорское ГМ может сохранять некоторые преимущества материнского молока. Мета-анализ, опубликованный в 2024 году, показал, что донорское ГМ снижает риск развития НЭК примерно в 2 раза по сравнению с молочной смесью [55]. Благодаря своей возможной способности модулировать кишечную микробиоту младенца, кормление ГМ стало многообещающей стратегией для снижения риска НЭК [56].

Полученные в исследованиях результаты свидетельствуют о том, что у недоношенных детей, страдающих НЭК или нозокомиальным сепсисом, наблюдаются динамические изменения в составе кишечной микробиоты, характеризующиеся снижением разнообразия бактерий и высоким содержанием потенциально патогенных бактерий, таких как *Proteobacteria*, включая *Enterobacteriaceae* и *Clostridium perfringens*, на фоне снижения уровня *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [57,58]. Помимо высокой питательной ценности и оптимальной усвояемости, профилактическая роль ГМ в отношении НЭК может быть объяснена высоким содержанием в нем полезных комменсальных бактерий, демонстрирующих как видоспецифические пробиотические, так и более широкие профилактические эффекты при их сочетании [59]. В обсервационном исследовании, включившем 483 младенца с очень низкой массой тела при рождении, введение *Bifidobacterium infantis* EVC001 было связано со значительным снижением риска НЭК (на 73%) и отсутствием случаев смертности, связанной с НЭК, в отделении интенсивной терапии [60]. В эксперименте на мышах было показано, что *Bifidobacterium infantis* EVC001 может предотвращать некроз кишечной стенки благодаря противовоспалительным свойствам и способности восстанавливать эпителиальный барьер [61].

Грудное вскармливание (ГВ) также следует поощрять у недоношенных детей из-за

высокой концентрации олигосахаридов грудного молока (ОГМ), которые способствуют росту комменсальных бактерий в ЖКТ. Это объясняет, почему грудные дети лучше реагируют на лечение пробиотиками, чем дети, вскармливаемые смесью [62]. Отмечается симбиотическое действие комменсальной микробиоты кишечника, засеиваемой преимущественно при помощи ГМ, и казеина, лактоферрина и IgA ГМ в отношении возбудителей кишечных инфекций [17].

**Влияние микробиома ГМ на развитие целиакии.** Грудное вскармливание (ГВ) и потребление ГМ оказывают защитное действие в отношении раннего развития целиакии. В мета-анализе выявлено снижение риска развития целиакии у детей на ГВ, в рацион которых вводили глютенсодержащие продукты [63]. Более позднее исследование также установило наличие защитного эффекта ГМ при введении в рацион ребёнка глютена [64]. Объяснение установленного защитного эффекта ГМ в развитии целиакии определяется его уникальными составляющими, такими как бифидобактерии, в частности *Bacteroides fragilis*, интерлейкин 12p70, трансформирующий фактор роста бета-1, IgA и интерферон [65,66].

**Влияние микробиома ГМ на невропсихическое развитие.** Материнское ГМ во многом определяет состав кишечной микробиоты грудного ребенка и может оказывать эпигенетическое влияние на функцию мозга и нейроразвитие младенца. В недавнем поперечном исследовании, изучающем корреляции между молочным микробиомом и неврологическим развитием грудных детей, была показана потенциальная связь между бактериальным составом ГМ и ростом мозга. Результаты проведенной z-оценки окружности головы (HCAZ) в зависимости от роста у 62 гватемальских младенцев указывала на значительные различия в составе микробиоты ГМ между младенцами с  $HCAZ \geq -1 SD$  и  $HCAZ < -1 SD$  как на ранних ( $\leq 46$  дней после родов), так и на поздних стадиях лактации (109–184 дня после родов). В группе  $HCAZ \geq -1 SD$  микробиота была представлена различными видами *Streptococcus* из типа *Firmicutes*, тогда как в группе  $HCAZ < -1 SD$ , особенно на поздней стадии лактации, преобладали бактерии рода *Actinobacteria* [67].

Имеются данные о том, что микробиом кишечника у детей в раннем возрасте связан с развитием мозга [68-70]. В экспериментальном исследовании, проведенном на гуманизированной гнотобиологической модели мышей, аберрантный микробиом кишечника у недо-

ношенных животных оказывал негативное влияние на организацию, метаболизм и созревание мозга, а также на неврологические исходы [69]. Предполагаемая связь между микробиомом кишечника и функцией мозга привела к исследованиям его потенциальной роли в таких нейроповеденческих расстройствах, как расстройство аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания и гиперактивность (СДВГ), тревожность [71]. Сообщалось, что для детей с РАС характерен дисбиотический микробиом с обилием *Bacteroidetes* в кале [72]. Поскольку нарушения нейроразвития часто связаны с недоношенностью, оптимизация

микробной среды в раннем возрасте, в том числе путем организации вскармливания материнским молоком, позволит минимизировать нарушения нервно-психического развития в этой уязвимой группе детей [73].

Обсуждаемые в обзоре результаты исследований показывают, что микробиота, связанная с ГМ, оказывает положительное влияние на здоровье растущего организма. Некоторые бактериальные штаммы, выделенные из ГМ, могут служить потенциальными пробиотиками, позволяющими разрабатывать новые подходы к терапии и профилактике заболеваний у детей.

#### Сведения об авторах статьи:

**Амирова Виктория Радековна** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: victoria\_amirova@mail.ru.

**Балашова Лия Масхутовна** – зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Перинатального центра ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: balas-liya@yandex.ru.

**Климентьева Марина Михайловна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mmklimenteva@bashgmu.ru.

**Богомолова Екатерина Александровна** – ординатор 1-го года обучения специальности «Офтальмология» Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: bogomolova.ekaterina.2000@gmail.com.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Нетребенко О.К. Грудное молоко как фактор программирования здоровья ребенка: исследование метаболома, микробиома и их взаимосвязи / О.К. Нетребенко, П.В. Шумилов, С.Г. Грибакин // Вопросы детской диетологии. – 2021. – № 19(4). – С. 40-45.
2. Short- and Long-Term Implications of Human Milk Microbiota on Maternal and Child Health / M. García-Ricobaraza [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – № 22. – P.118-130.
3. Factors affecting early-life intestinal microbiota development / Y. Vandenplas [et al.] // Int. J. Nutrition. – 2020. – № 78. – P.110-122.
4. The Effect of Breast Milk Microbiota on the Composition of Infant Gut Microbiota: A Cohort Study / Y. Li [et al.] // Int. J. Nutrients. – 2022. – №14. – P. 53-67.
5. The Human Milk Microbiota Produces Potential Therapeutic Biomolecules and Shapes the Intestinal Microbiota of Infants / M. Banić [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – №23. – P. 143-152.
6. Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health / Carr LE [et al.] // Int. J. Front. Immunol. – 2021. – №12. – P. 604-620.
7. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut / R. Martín [et al.] // Int. J. Pediatr. – 2003. – N 143. – P.754-758.
8. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk / K.M. Hunt [et al.] // Int. J. PLoS ONE. – 2011. – № 6. – P. 213-230.
9. Yi, D.Y. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs / D.Y. Yi, S.Y. Kim // Int. J. Nutrients. – 2021. – № 13. – P. 30-44.
10. Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors / S. Moossavi [et al.] // Int. J. Cell Host Microbe. – 2019. – №25. – P. 324-335.
11. Zimmermann, P. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. / P. Zimmermann, N. Curtis // Int. J. Infect. – 2020. – №81. – P. 17-47.
12. Микробиота грудного молока здоровых женщин, проживающих в Российской Федерации / А.Е. Кучина [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – №18(1). – С.7-18.
13. The Triad Mother-Breast Milk-Infant as Predictor of Future Health: A Narrative Review / E. Verduci [et al.] // Int. J. Nutrients. – 2021. – №13. – p. 486-490.
14. Atyeo, C. The multifaceted roles of breast milk antibodies / C. Atyeo, G. Alter // Int. J. Cell. – 2021. – №184(6). – P. 1486-1499.
15. Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development / E.C. Davis [et al.] // Int. J. Allergy Clin Immunol. – 2022. – №150(3). –P. 523-534.
16. Thai, J.D. Bioactive Factors in Human Breast Milk Attenuate Intestinal Inflammation during Early Life / J.D. Thai, K.E. Gregory // Int. J. Nutrients. – 2020. – №12(2). – P. 581-592.
17. Immunomodulation by human milk oligosaccharides: The potential role in prevention of allergic diseases / M. Zuurveld [et al.] // Int. J. Front Immunol 2020. – №11. – P. 801-810.
18. Potential Epigenetic Effects of Human Milk on Infants' Neurodevelopment / G. Gialeli // Int. J. Nutrients. – 2023. – N15. – P.36 – 44.
19. Association of the infant gut microbiome with early childhood neurodevelopmental outcomes: an ancillary study to the VDAART randomized clinical trial / J.E. Sordillo [et al.] // Int. J. JAMA Netw. Open. –2019. –Vol. 2 (3). – P. 190-195.
20. Human Milk Microbiome and Microbiome-Related Products: Potential Modulators of Infant Growth / J. Ma [et al.] // Int. J. Nutrients. – 2022. – №14. – P. 51-68.
21. Ejtahed, H.S. Neuromodulatory effect of microbiome on gut-brain axis; new target for obesity drugs / H.S. Ejtahed, S. Hasani-Ranjbar // Int. J. Diabetes Metab Disord. – 2019. – №18. – P. 263-265.
22. Mazloom, K. Probiotics: How effective are they in the fight against obesity? / K. Mazloom, I. Siddiqi, M. Covasa // Int. J. Nutrients. – 2019. –№11(2). – P. 258-267.
23. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: Follow-up study from birth to 10 years / R. Luoto [et al.] // Int. J. Obes. – 2010. – №34. – P. 1531-1537.
24. Breastmilk derived potential probiotics as strategy for the management of childhood obesity / S. Oddi [et al.] // Int. J. Food Res Int. – 2020. – №137. – P. 109-113.
25. Патракеева, В.П. Роль питания и состояния микрофлоры кишечника в формировании метаболического синдрома / В.П. Патракеева, В.А. Штаборов // Ожирение и метаболизм. – 2022. – №19(3). – С. 292-299.
26. Cacho, N.T. Innate immunity and breast milk / N.T. Cacho, R.M. Lawrence // Int. J. Front Immunol. – 2017. – №8. – P. 584-595.

27. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics / C.H.V.D. Akker [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2020. – №70. – 664-680.
28. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life / B. M. Henrick [et al.] // *J. Cell.* – 2021. – №184(15). – P. 3811-3898.
29. Influence of sulfonated and diet-derived human milk oligosaccharides on the infant microbiome and immune markers / C. Quin [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2020. – №295(12). – P. 4035-4048.
30. Perez-Cano, F.J. In vitro immunomodulatory activity of *Lactobacillus fermentum* cect5716 and *Lactobacillus salivarius* cect5713: Two probiotic strains isolated from human breast milk / F.J. Perez-Cano, H. Dong, P. Yaqoob // *J. Immunobiology.* – 2010. – № 215. – P. 996-1004.
31. The maternal gut microbiome during pregnancy and offspring allergy and asthma / Y. Gao [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – №148(3). – P. 669-678.
32. Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/RORgammat pathway to suppress food allergy / A. Abdel-Gadir [et al.] // *J. Nat. Med.* – 2019. – №25. – P. 1164-1174.
33. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood / J.H. Savage [et al.] // *J. Allergy.* – 2018. – №73. – P. 145-152.
34. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution / S. Bunyavanich [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – №138. – 1122-1130.
35. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation / K.E. Fujimura [et al.] // *J. Nat. Med.* – 2016. – №22. – 1187-1191.
36. Infant gut microbiome is enriched with *Bifidobacterium longum* ssp. *infantis* in Old Order Mennonites with traditional farming lifestyle / A.E. Seppo [et al.] // *J. Allergy.* – 2021. – №76. – 3489-3503.
37. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma / M. Depner [et al.] // *Nat. Med.* – 2020. – №26. – P. 1766-1775.
38. A rich meconium metabolome in human infants is associated with early-life gut microbiota composition and reduced allergic sensitization / C. Petersen [et al.] // *Cell Rep Med.* – 2021. – №2. – P. 100-160.
39. A compromised developmental trajectory of the infant gut microbiome and metabolome in atopic eczema / L.D.H. Ta [et al.] // *Gut Microbes.* – 2020. – №12. – 1-22.
40. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system / S.K. Mazmanian [et al.] // *Cell.* – 2005. – №122. – P. 107-118.
41. Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization / A. Cait [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2019. – № 144(6). – P. 1633-1647.
42. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy / C. Roudit [et al.] // *Allergy.* – 2019. – №74. – P. 799-809.
43. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids / R. Correa-Oliveira [et al.] // *Clin Transl Immunology.* – 2016. – №5. – 73-80.
44. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity / W. Yang [et al.] // *Nat Commun.* – 2020. – №11. – P. 44-57.
45. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway / J. Park [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2015. – №8. – P. 80-93.
46. Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes / S. Brand [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2011. – №128. – P. 611-617.
47. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites / A. N. Thorburn [et al.] // *Nat. Commun.* – 2015. – №6. – P. 73-80.
48. The effect of probiotics on symptoms, gut microbiota and inflammatory markers in infantile colic: a systematic review, meta-analysis and metaregression of randomized controlled trials / K. Skonieczna-Żydecka [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* – 2020. – №9. – P. 999-1020.
49. Probiotics for the Management of Infantile Colic: A Systematic Review / J. Simonson [et al.] // *MCN: The American Journal of Maternal Child Nursing.* – 2021. – №46. – P. 88-96.
50. Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 or *Bifidobacterium breve* CECT7263: A randomized controlled trial / J. Maldonado [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2019. – № 19. – P. 361-415.
51. Time and RORγ/FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938- Treated Infants with Colic: A Randomized Trial / F. Savino [et al.] // *The journal of pediatrics.* – 2018. – № 192. – P. 171-177.
52. Incidence of neonatal necrotizing enterocolitis in high-income countries: A systematic review / C. Battersby [et al.] // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2018. – № 103. – P. 182-189.
53. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / E. Altobelli [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – №12. – P. 1322-1338.
54. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants / M. Quigley [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – №6. – 29-71.
55. Donor human milk for preventing necrotizing enterocolitis in very preterm or very low-birthweight infants. / M. Quigley [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2024. – №6. – P. 29-45.
56. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants / J. Miller [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – №10. – P 707-720.
57. Necrotizing Enterocolitis and the Microbiome: Current Status and Future Directions / R. Thänert [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2020. – №223. – P. 257-263.
58. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis / M. Pammi [et al.] // *Microbiome.* – 2017. – №5. – 31-49.
59. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis / I. Beghetti [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – №13 – P.192-207.
60. *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* EVC001 administration is associated with a significant reduction in the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants / J. Tobias [et al.] // *J. Pediatr.* – 2022. – №244. – P. 64-71.
61. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* strain EVC001 decreases neonatal murine necrotizing enterocolitis / S.R. Lueschow [et al.] // *Nutrients.* – 2022. – №14. – P. 495-517.
62. Compositional Analysis Of The Bacterial Community In Colostrum Samples From Women With Gestational Diabetes Mellitus And Obesity / J.S. Gámez-Valdez [et al.] // *Res. Square.* – 2020. – №1. – P. 1-20.
63. What effect does breastfeeding have on coeliac disease? A systematic review update / Henriksson C. [et al.] // *Evid Based Med.* – 2013. – № 18. – P. 98-103.
64. Prevalence and Natural History of Celiac Disease in a Cohort of At-risk Children / M.L. Cilleruelo [et al.] // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2016. – № 62. – P. 739-745.
65. Microbiota and metabolomic patterns in the breast milk of subjects with celiac disease on a gluten-free diet / K.L. Olshan [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – №13. – P.22-43.

66. Breast-Milk Microbiota Linked to Celiac Disease Development in Children: A Pilot Study From the PreventCD Cohort. *Front Microbiol / A. Benítez-Páez [et al.] // 2020. – №11. – P. 13-35.*
67. Human milk microbial species are associated with infant headcircumference during early and late lactation in Guatemalan mother-infant dyads / T.T. Ajeeb [et al.] // *Front. Microbiol. – 2022. – №13. – P. 845-909.*
68. Vuong, H.E. Intersections of the microbiome and early neurodevelopment / H.E. Vuong. – *Int. Rev. Neurobiol. – 2022. – №167. – P.1–23.*
69. Microbiota from Preterm Infants Who Develop Necrotizing Enterocolitis Drives the Neurodevelopment Impairment in a Humanized Mouse Model / J. Lu [et al.] // *Microorganisms. – 2023. – №11. – P.11-31.*
70. Xia, J. Gut Microbiome-Brain Axis as an Explanation for the Risk of Poor Neurodevelopment Out-come in Preterm Infants with Necrotizing Enterocolitis / J. Xia, E.C. Claud // *Microorganisms. – 2023. – №11. – P. 10-35.*
71. The Developing Microbiome from Birth to 3 Years: The Gut-Brain Axis and Neurodevelopmental Outcomes / H.E. Laue [et al.] // *Front. Pediatr. – 2022. – №10. – P. 815-885.*
72. Ihekweazu, F.D. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease / F.D. Ihekweazu, J. Versalovic // *Am. J. Med Sci. – 2018. – №356. – P. 413-423.*
73. Lu, J. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants / J. Lu, E.C. Claud, // *Dev. Psychobiol. – 2019. – №61. – P. 739-751.*

## REFERENCES

1. Ntrebenko O. K., Shumilov P. V., Gribakin S. G. Breast milk as a «programming» factor of child's health: a study of metabolome, microbiome, and their relationship. *Voprosi detskoi dietologii. 2021;19(4):40–45.* (In Russ) DOI: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-4-40-45>
2. García-Ricobaraza, M.; García-Santos, J.A.; Escudero-Marín, M.; Diéguez, E.; Cerdó, T.; Campoy, C. Short- and Long-Term Implications of Human Milk Microbiota on Maternal and Child Health. *Int. J. Mol. Sci. 2021;22:11866.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222111866>
3. Vandenplas Y, Carnielli VP, Ksiazyk J, Luna MS, Migacheva N, Mosselmans JM, Picaud JC, Possner M, Singhal A, Wabitsch M. Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition. 2020; 78:110812.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110812>
4. Li, Y.; Ren, L.; Wang, Y.; Li, J.; Zhou, Q.; Peng, C.; Li, Y.; Cheng, R.; He, F.; Shen, X. The Effect of Breast Milk Microbiota on the Composition of Infant Gut Microbiota: A Cohort Study. *Nutrients 2022;14:5397.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14245397>
5. Banić, M.; Butorac, K.; Čuljak, N.; Leboš Pavunc, A.; Novak, J.; Bellich, B.; Kazazić, S.; Kazazić, S.; Cescutti, P.; Šušković, J.; [et al.] The Human Milk Microbiota Produces Potential Therapeutic Biomolecules and Shapes the Intestinal Microbiota of Infants. *Int. J. Mol. Sci. 2022;23:14382.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232214382>
6. Carr LE, Virmani MD, Rosa F, Munblit D, Matazel KS, Elolimy AA and Yeruva L (2021) Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. *Front. Immunol. 12:604080.* (in Engl) DOI: [10.3389/fimmu.2021.604080](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.604080)
7. Martín, R.; Langa, S.; Reviriego, C.; Jiménez, E.; Marín, M.L.; Xaus, J.; Fernández, L.; Rodríguez, J.M. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J. Pediatr. 2003;143:754–758.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.028>
8. Hunt, K.M.; Foster, J.A.; Forney, L.J.; Schütte, U.M.E.; Beck, D.L.; Abdo, Z.; Fox, L.K.; Williams, J.E.; McGuire, M.K.; McGuire, M.A. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS ONE 2011;6:e21313.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021313>
9. Yi, D.Y.; Kim, S.Y. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. *Nutrients 2021;13:3094.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13093094>
10. Moossavi, S.; Sepehri, S.; Robertson, B.; Bode, L.; Goruk, S.; Field, C.J.; Lix, L.M.; de Souza, R.J.; Becker, A.B.; Mandhane, P.J.; [et al.] Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors. *Cell Host Microbe 2019;25:324–335.e4.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.011>
11. Zimmermann, P.; Curtis, N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. *J. Infect. 2020;81:17–47.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.01.023>
12. Kuchina A.E., Zakharova I.N., Odintsova V.E., Kholodova I.N., Kozlova A.D., Koshkin F.A. Breast milk microbiota of healthy women living in the Russian Federation. *Meditsinskiy Sovet. 2024;18(1):7–18.* (in Russ) DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2023-494>
13. Verduci, E.; Gianni, M.L.; Vizzari, G.; Vizzuso, S.; Cerasani, J.; Mosca, F.; Zuccotti, G.V. The Triad Mother-Breast Milk-Infant as Predictor of Future Health: A Narrative Review. *Nutrients 2021;13:486.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13020486>
14. Caroline Atyeo, Galit Alter. The multifaceted roles of breast milk antibodies. *Cell. 2021. Mar 18;184(6):1486-1499.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.031>
15. Davis EC, Castagna VP, Sela DA, Hillard MA, Lindberg S, Mantis NJ, Seppo AE, Järvinen KM. Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development *J Allergy Clin Immunol. 2022 Sep;150(3):523-534.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.07.014>
16. Thai JD, Gregory KE. Bioactive Factors in Human Breast Milk Attenuate Intestinal Inflammation during Early Life. *Nutrients. 2020 Feb 23;12(2):581.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12020581>
17. Zuurveld M, van Witzenburg NP, Garssen J, [et al.] Immunomodulation by human milk oligosaccharides: The potential role in prevention of allergic diseases. *Front Immunol 2020;11:801.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00801>
18. Gialeli, G.; Panagopoulou, O.; Liosis, G.; Siahaniidou, T. Potential Epigenetic Effects of Human Milk on Infants' Neurodevelopment. *Nutrients 2023;15:3614.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15163614>
19. Sordillo J.E. [et al.] Association of the infant gut microbiome with early childhood neurodevelopmental outcomes: an ancillary study to the VDAART randomized clinical trial // *JAMA Netw. Open. 2019;2(3):e190905.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0905>
20. Ma, J.; Palmer, D.J.; Geddes, D.; Lai, C.T.; Stinson, L. Human Milk Microbiome and Microbiome-Related Products: Potential Modulators of Infant Growth. *Nutrients 2022;14:5148.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14235148>
21. Ejtahed HS, Hasani-Ranjbar S. Neuromodulatory effect of microbiome on gut-brain axis; new target for obesity drugs. *J Diabetes Metab Disord 2019;18(1):263–265.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00384-4>
22. Mazloom K, Siddiqi I, Covasa M. Probiotics: How effective are they in the fight against obesity? *Nutrients 2019;11(2):258* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11020258>
23. Luoto, R.; Kalliomäki, M.; Laitinen, K.; Isolauri, E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: Follow-up study from birth to 10 years. *Int. J. Obes. 2010;34:1531-1537.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.50>
24. Oddi S, Huber P, Rocha Faria Duque AL, [et al.] Breastmilk derived potential probiotics as strategy for the management of childhood obesity. *Food Res Int 2020; 137:109673.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1002/ajhb.20941>
25. Patrakeeva V.P., Shtaborov V.A. Nutrition and the state of the intestinal microflora in the formation of the metabolic syndrome. *Obesity and metabolism. 2022;19(3):292-299.* (In Russ) DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12893>
26. Cacho NT, Lawrence RM. Innate immunity and breast milk. *Front Immunol 2017;8:584.* (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00584>
27. Akker, C.H.V.D.; van Goudoever, J.B.; Shamir, R.; Domellöf, M.; Embleton, N.D.; Hojsak, I.; Lapillonne, A.; Mihatsch, W.A.; Canani, R.B.; Bronsky, J.; [et al.] Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology

- Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020;70:664–680. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002655>.
28. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, [et al.] Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell* 2021;184(15):3884.e3811–3898.e3811. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.030>
  29. Quin C, Vicaretti SD, Mohtarudin NA, [et al.] Influence of sulfonated and diet-derived human milk oligosaccharides on the infant microbiome and immune markers. *J Biol Chem* 2020;295(12):4035–4048. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.011351>
  30. Perez-Cano, F.J.; Dong, H.; Yaqoob, P. In vitro immunomodulatory activity of lactobacillus fermentum cect5716 and lactobacillus salivarius cect5713: Two probiotic strains isolated from human breast milk. *Immunobiology* 2010;215:996–1004. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2010.01.004>
  31. Gao Y, Nanan R, Macia L, [et al.] The maternal gut microbiome during pregnancy and offspring allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148(3): 669–678. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.011>
  32. Abdel-Gadir A, Stephen-Victor E, Gerbe GK, Noval Rivas M, Wang S, Harb H, [et al.] Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/RORgammat pathway to suppress food allergy. *Nat Med* 2019;25:1164–74. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0461-z>
  33. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, Bunyavanich S, Zhou Y, O'Connor G, [et al.] A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy* 2018;73:145–52. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13232>
  34. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, [et al.] Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1122–30. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.041>
  35. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, [et al.] Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med* 2016;22:1187–91. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4176>
  36. Seppo AE, Bu K, Jumabaeva M, Thakar J, Choudhury RA, Yonemitsu C, [et al.] Infant gut microbiome is enriched with Bifidobacterium longum ssp. infantis in Old Order Mennonites with traditional farming lifestyle. *Allergy* 2021;76: 3489–503. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14877>
  37. Depner M, Taft DH, Kirjavainen PV, Kalanetra KM, Karvonen AM, Peschel S, [et al.] Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma. *Nat Med* 2020; 26:1766–75. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1095-x>
  38. Petersen C, Dai DLY, Boutin RCT, Sbihi H, Sears MR, Moraes TJ, [et al.] A rich meconium metabolome in human infants is associated with early-life gut microbiota composition and reduced allergic sensitization. *Cell Rep Med* 2021;2: 100260. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100260>
  39. Ta LDH, Chan JCY, Yap GC, Purbojati RW, Drautz-Moses DI, Koh YM, [et al.] A compromised developmental trajectory of the infant gut microbiome and metabolome in atopic eczema. *Gut Microbes* 2020;12:1–22. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1801964>
  40. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122:107–18. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.007>
  41. Cait A, Cardenas E, Dimitriu PA, [et al.] Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144(6):1633–1647. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.029>
  42. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, [et al.] High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy* 2019;74:799–809. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13660>
  43. Correa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology* 2016;5:e73. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/cti.2016.17>
  44. Yang W, Yu T, Huang X, Bilotta AJ, Xu L, Lu Y, [et al.] Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun* 2020;11:4457. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18262-6>
  45. Park J, Kim M, Kang SG, Jannasch AH, Cooper B, Patterson J, [et al.] Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. *Mucosal Immunol* 2015; 8:80–93. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2014.44>
  46. Brand S, Teich R, Dicke T, Harb H, Yildirim AO, Tost J, [et al.] Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:618–25.e611–e617. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.035>
  47. Thorburn AN, McKenzie CI, Shen S, Stanley D, Macia L, Mason LJ, [et al.] Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun* 2015;6:7320. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms8320>
  48. Skonieczna-Żydecka K, Janda K, Kaczmarczyk M, Marlicz W, Łoniewski I, Łoniewska B. The effect of probiotics on symptoms, gut microbiota and inflammatory markers in infantile colic: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9 (4): 999. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9040999>
  49. Simonson J, Haglund K, Weber E, Fial A, Hanson L. Probiotics for the Management of Infantile Colic: A Systematic Review. *MCN: The American Journal of Maternal Child Nursing*. 2021; 46 (2): 88–96. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000691>
  50. Maldonado, J.; Gil-Campos, M.; Maldonado-Lobón, J.A.; Benavides, M.R.; Flores-Rojas, K.; Jaldo, R.; Del Barco, I.J.; Bolívar, V.; Valero, A.D.; Prados, E.; [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: A randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2019;19:361–15. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1753-7>
  51. Savino F, Garro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in Lactobacillus reuteri DSM17938- Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *The journal of pediatrics*. 2018;192:171–177.e1. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.062>
  52. Battersby, C.; Santhalingam, T.; Costeloe, K.; Modi, N. Incidence of neonatal necrotizing enterocolitis in high-income countries: A systematic review. *Arch. Dis. Child. —Fetal Neonatal Ed.* 2018;103:F182–F189. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313880>
  53. Altobelli, E.; Angeletti, P.M.; Verrotti, A.; Petrocelli, R. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020;12:1322 (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051322>
  54. Quigley, M., Embleton, N.D., and McGuire, W. (2018). Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6, CD002971. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002971.pub5>
  55. Quigley M, Embleton ND, Meader N, McGuire W. Donor human milk for preventing necrotizing enterocolitis in very preterm or very low-birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Sep 6;9(9):CD002971. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002971.pub6>
  56. Miller, J.; Tonkin, E.; Damarell, R.A.; McPhee, A.J.; Sukanuma, M.; Sukanuma, H.; Middleton, P.F.; Makrides, M.; Collins, C.T. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients* 2018;10:707 (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10060707>
  57. Thäner, R.; Keen, E.C.; Dantas, G.; Warner, B.B.; I Tarr, P. Necrotizing Enterocolitis and the Microbiome: Current Status and Future Directions. *J. Infect. Dis.* 2020;223:S257–S263 (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa604>
  58. Pammi, M., Cope, J., Tarr, P.I., Warner, B.B., Morrow, A.L., Mai, V., Gregory, K.E., Kroll, J.S., McMurtry, V., Ferris, M.J., [et al.] (2017). Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome* 5, 31. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0248-8>

59. Beghetti, I.; Panizza, D.; Lenzi, J.; Gori, D.; Martini, S.; Corvaglia, L.; Aceti, A. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. *Nutrients* 2021;13:192 (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010192>
60. Tobias J, Olyaei A, Laraway B, Jordan BK, Dickinson SL, Golzarri-Arroyo L, [et al.] Bifidobacterium longum subsp. infantis EVC001 administration is associated with a significant reduction in the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2022;244:64-71.e2. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.12.070>
61. Lueschow SR, Boly TJ, Frese SA, Casaburi G, Mitchell RD, Henrick BM, [et al.] Bifidobacterium longum subspecies infantis strain EVC001 decreases neonatal murine necrotizing enterocolitis. *Nutrients* 2022;14:495. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14030495>
62. Gámez-Valdez, J.S.; García-Mazcorro, J.F.; Montoya-Rincón, A.H.; Rodríguez, D.L.; Jiménez, G.; Alanís, M.T.; Pérez-Cabeza de Vaca, R.; Alcorta, M.R.; Genevieve, M.E.; Lara, V.J. Compositional Analysis Of The Bacterial Community In Colostrum Samples From Women With Gestational Diabetes Mellitus And Obesity. *Res. Square*, 2020 (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-48912/v1>
63. Henriksson C, Bostro'm AM, Wiklund IE. What effect does breastfeeding have on coeliac disease? A systematic review update. *Evid Based Med* 2013; 18(3); 98–103. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1136/eb-2012-100607>
64. Cilleruelo ML, Fernández-Fernández S, Jiménez-Jiménez J, Rayo AI, de Larramendi CH. Prevalence and Natural History of Celiac Disease in a Cohort of At-risk Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(5): 739–745. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001007>
65. Olshan KL, Zomorodi AR, Pujolassos M, [et al. ]Microbiota and metabolomic patterns in the breast milk of subjects with celiac disease on a gluten-free diet. *Nutrients* 2021;13 (7):2243. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13072243>
66. Benítez-Páez A, Olivares M, Szajewska H, Pieścik-Lech M, Polanco I, Castillejo G, Nuñez M, Ribes-Koninckx C, Korponay-Szabó IR, Koletzko S, Meijer CR, Mearin ML, Sanz Y. Breast-Milk Microbiota Linked to Celiac Disease Development in Children: A Pilot Study From the PreventCD Cohort. *Front Microbiol.* 2020;11:1335. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01335>
67. Ajeeb, T.T.; Gonzalez, E.; Solomons, N.W.; Koski, K.G. Human milk microbial species are associated with infant headcircumference during early and late lactation in Guatemalan mother-infant dyads. *Front. Microbiol.* 2022;13:908845. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.908845>
68. Vuong, H.E. Intersections of the microbiome and early neurodevelopment. *Int. Rev. Neurobiol.* 2022;167:1–23. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.im.2022.06.004>
69. Lu, J.; Drobyshevsky, A.; Lu, L.; Yu, Y.; Caplan, M.S.; Claud, E.C. Microbiota from Preterm Infants Who Develop Necrotizing Enterocolitis Drives the Neurodevelopment Impairment in a Humanized Mouse Model. *Microorganisms* 2023;11:1131. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051131>
70. Xia, J.; Claud, E.C. Gut Microbiome-Brain Axis as an Explanation for the Risk of Poor Neurodevelopment Out-come in Preterm Infants with Necrotizing Enterocolitis. *Microorganisms* 2023;11:1035. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11041035>
71. Laue, H.E.; Coker, M.O.; Madan, J.C. The Developing Microbiome from Birth to 3 Years: The Gut-Brain Axis and Neurodevelopmental Outcomes. *Front. Pediatr.* 2022;10: 815885. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.815885>
72. Ihekweazu, F.D.; Versalovic, J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am. J. Med Sci.* 2018;356:413–423. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.08.005>
73. Lu, J.; Claud, E.C. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants. *Dev. Psychobiol.* 2019;61:739–751. (in Engl) DOI: <https://doi.org/10.1002/dev.21806>

УДК 616.6-089

© Коллектив авторов, 2024

В.А. Воробьев<sup>1,2</sup>, А.Р. Тухиев<sup>2</sup>, Г.М. Хасанова<sup>1</sup>,  
Г.А. Галиева<sup>1</sup>, Р.Т. Мурзабаева<sup>1</sup>, Г.А. Мавзютова<sup>1</sup>,  
Л.И. Ратникова<sup>3</sup>, В.Х. Фазылов<sup>4</sup>, В.Н. Дубровин<sup>5</sup>

### ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИМУЛЬТАННОЙ ХИРУРГИИ В УРОЛОГИИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Иркутск

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Челябинск

<sup>4</sup>ФГОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Казань

<sup>5</sup>ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница», г. Йошкар-Ола

Симультанные операции – это проведение нескольких хирургических процедур пациенту в рамках одного сеанса лечения. Данный подход находит широкое применение в различных отраслях хирургии, позволяет устранять сочетанные патологические состояния, сокращая количество этапов лечения и снижая хирургический стресс. Симультанная хирургия не приводит к увеличению рисков развития послеоперационных осложнений и способствует уменьшению общего периода реабилитации. При этом достигается лучшая финансовая эффективность организации хирургической помощи на амбулаторном и стационарном звеньях, а качество жизни пациентов после симультанной хирургии превосходит после этапного лечения. Однако внедрение новых технологий связано со значительными организационными и юридическими трудностями, проблема носит глубокий этический характер и порождает перспективу социального конфликта, обусловленного неравноправной доступностью симультанной хирургии.

Представлен обзор современного состояния проблемы симультанной хирургии, ее исторические аспекты, особенности подбора пациентов, а также анализ результатов научных исследований и мета-анализов при применении принципов симультанной хирургии в урологии.

**Ключевые слова:** симультанная хирургия, симультанные операции в урологии.