

Ожирение, кесарево сечение, антибиотики и их негативное влияние на микробиоту грудного молока

А.Е. Кучина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>, kuchina_doc@mail.ru

И.Н. Захарова, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, kafedra25@yandex.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Автономная регуляция состава грудного молока по принципу «здесь и сейчас» в соответствии с потребностями ребенка – пожалуй, самый уникальный и загадочный механизм. В физиологических условиях первые капли молока богаты антиоксидантами, необходимыми новорожденному для борьбы с кислородным голоданием. Молоко для вскармливания мальчиков более питательное, а ночное молоко богато мелатонином, способным успокоить и усыпить младенца. К сожалению, не всегда условия, окружающие беременную женщину и новорожденного, можно назвать естественными. Множество внешних факторов рассматриваются в контексте риска неблагоприятного воздействия на состояние здоровья матери и ребенка. В статье обсуждаются наиболее распространенные факторы, искажающие микробиоту грудного молока: ожирение, способ родоразрешения, антибиотикопрофилактика. Кесарево сечение, значительно обедняющее бактериальное разнообразие грудного молока, по некоторым данным признается наиболее весомым фактором. Связанное с ним нарушение микробной колонизации в младенчестве ведет к высокому риску развития воспалительных заболеваний кишечника (в т. ч. болезни Крона и язвенного колита), сахарного диабета, ревматоидного артрита и целиакии у детей. Однако есть и другое мнение, приписывающее все последствия кесарева сечения необходимой в большинстве стран предоперационной антибиотикопрофилактике. Ожирение матери также приводит к низкому микробному разнообразию и обеднению грудного молока представителями рода *Bifidobacterium*, что, в свою очередь, ведет к снижению иммуномодулирующего потенциала грудного молока у этих женщин. Зачастую эти три фактора составляют порочный круг проблем, препятствующих естественному и правильному процессу формирования здорового микробиома новорожденного, требуют индивидуального подхода и профессиональной педиатрической помощи.

Ключевые слова: микробиота грудного молока, кесарево сечение, ожирение, антибиотикопрофилактика

Для цитирования: Кучина А.Е., Захарова И.Н. Ожирение, кесарево сечение, антибиотики и их негативное влияние на микробиоту грудного молока. *Медицинский совет*. 2022;16(6):152–157. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-152-157>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obesity, caesarean section, antibiotics and their impact on the distortion of the breast milk microbiota

Anastasiya E. Kuchina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>, kuchina_doc@mail.ru

Irina N. Zakharova, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, kafedra25@yandex.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The autonomous regulation of the composition of breast milk according to the baby's needs is perhaps the most unique and mysterious mechanism. Under physiological conditions, the first drops of milk are rich in antioxidants that the newborn needs to combat oxygen deprivation. Milk to nourish boys is more nutritious and night milk is rich in melatonin, which can soothe and put the baby to sleep. Unfortunately, the conditions surrounding a pregnant woman and her newborn baby are not always natural. Many external factors are considered in the context of the risk of adverse effects on the health of the mother and the baby. This article discusses the most common factors that distort the microbiota of breast milk: obesity, delivery mode and antibiotic prophylaxis. Caesarean section, which significantly depletes the bacterial diversity of breast milk, is reported to be the most important factor. The associated disruption of microbial colonisation in infancy leads to a high risk of inflammatory bowel disease (including Crohn's disease and ulcerative colitis), diabetes mellitus, rheumatoid arthritis and celiac disease in children. However, there is another opinion that attributes all the consequences of caesarean section to the necessary preoperative antibiotic prophylaxis in most countries. Maternal obesity also leads to low microbial diversity and impoverishment of breast milk with members of the *Bifidobacterium* genus, which in turn leads to reduced immunomodulatory potential of breast milk in these women. Often these three factors constitute a vicious circle of problems that interfere with the natural and proper process of forming a healthy microbiome in the newborn and require individualised and professional paediatric care.

Keywords: breast milk microbiota, caesarean section, obesity, antibiotic prophylaxis

For citation: Kuchina A.E., Zakharova I.N. Obesity, caesarean section, antibiotics and their impact on the distortion of the breast milk microbiota. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):152–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-152-157>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Грудное молоко (ГМ) характеризуется непостоянством состава, что, безусловно, является его преимуществом. Преобразования микро- и макроэлементных характеристик происходит автономно, согласно меняющимся потребностям ребенка. Наиболее видимые перемены характерны для периода новорожденности. Адаптация к новым условиям внеутробного существования определяется совокупностью приспособленческих реакций в организме не только ребенка, но и матери [1], что отражается на составе ГМ.

К автономной регуляции состава ГМ здоровых женщин можно отнести: принципиальные отличия молозива и зрелого ГМ [2], особенности аминокислотного состава, энергетических метаболитов, триацилглицеридов в ГМ в зависимости от географии и (или) этнической принадлежности [3, 4]; циркадные колебания мелатонина, кортизола и других биоактивных соединений, помогающие новорожденному синхронизироваться с внешней средой [5]; более высокие уровни лактозы в молоке женщин, которые часто кормят [4]. Высокое содержание углеводов отличает ГМ для младенцев мужского пола [6] и адипонектина для близнецов [7].

Ряд внешних факторов также оказывает влияние на состав ГМ, в большинстве случаев негативное. ГМ способно хранить следовые концентрации антибиотиков и передавать гены антибиотикорезистентности ребенку, даже в случае неизбежных ситуаций, например, при внутриутробной антибиотикопрофилактике при оперативных родах. Однако необходимо заметить, что имеет место и обратный защитный компенсаторный эффект. В случае когда ребенок получает ГМ 6 мес. и более, происходит снижение потенциала резистентности микробиоты кишечника ребенка к антибиотикам, полученным им еще внутриутробно от матери, при инфекционных заболеваниях в раннем возрасте или из внешней среды [8]. Способ родов также влияет на микроэлементный состав молока, что выражается в низких концентрациях железа, меди, цинка, марганца в ГМ у женщин после кесарева сечения (КС) [9]. ГМ женщин с ожирением содержит больше белка и жира, более высокие концентрации лептина, инсулина, С-реактивного белка и в некоторые моменты времени характеризуется низким содержанием углеводов по сравнению с молоком женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [10]. У женщин с сахарным диабетом в ГМ снижена концентрация лактозы и молочного жира, а при артериальной гипертензии в молоке выше уровни белка [11]. Курение кормящей женщины вызывает значительное понижение концентрации витамина Е – одного из главных антиоксидантов, что способствует усугублению процессов перекисного окисления

у новорожденных [12]. Совершенно очевидно, что перечисленные внешние факторы обсуждаются в контексте влияния на бактериальный состав ГМ.

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА РОДОВ НА МИКРОБИОТУ ГРУДНОГО МОЛОКА

Вагинальные роды и ГМ – естественные физиологические составляющие здоровья ребенка. При естественных родах ребенок проходит родовые пути матери, выкладывается к ней на живот и имеет уникальную возможность первого самого важного (своевременного!) кормления, в то время как при КС ребенок через асептически обработанный кожный разрез попадает в руки акушера-гинеколога, затем неонатолога и далее в стерильные пеленки. M.G. Dominguez-Bello et al. удалось сравнить микробиом кожи детей этих двух групп сразу после рождения. При естественных родах он напоминал микробиоту влагалища их матери, а после КС оказался больше похож на микробиом поверхности кожи [13]. К сожалению, негативное влияние КС на микробиоту человека не ограничивается только лишь кожными покровами. Способ родоразрешения признается важным фактором, влияющим на становление микробиоты кишечника ребенка в период новорожденности [14, 15]. Еще на основе культуральных методов было продемонстрировано запоздание колонизации кишечника детей, рожденных путем КС, родами бактерий *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides* [16]. Этой теме посвящен опубликованный в 2016 г. систематический обзор, который объединил результаты 692 исследований на основании современных молекулярно-генетических методов. Наиболее яркой отличительной чертой кишечной микробиоты детей после КС является низкое содержание бактерий родов *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, конкуренцию которым составляют потенциально патогенные *Clostridium spp.* и *Klebsiella* [15, 17].

Во всем мире параллельно с увеличением частоты плановых оперативных родов происходит рост неинфекционных заболеваний (метаболических, аутоиммунных, психических, онкологических) [18]. Дети, рожденные путем КС, подвержены высокому риску развития воспалительных заболеваний кишечника (в т. ч. болезни Крона и язвенного колита), сахарного диабета, ревматоидного артрита и целиакии [19]. Совершенно очевидно, что связующим звеном между двумя этими процессами, ростом заболеваемости и частоты КС является нарушение микробной колонизации в младенчестве, в т. ч. опосредованной изменениями микробиологических характеристик ГМ после оперативных родов.

По некоторым данным именно этот фактор оказывает наиболее сильное негативное влияние на микробиоту

ГМ матери, значительно обедняя его бактериальное разнообразие. Порядка 16 семейств бактерий, обнаруженных у женщин после естественных родов, не были выявлены в ГМ после КС [20]. Напротив, M. Toscano et al. обратили внимание на большее количество бактериальных узлов в случае КС, объясняя такой эффект обогащением ГМ бактериями окружающей среды. Действительно, первые порции молозива сразу после родов в случае КС оказались богаты накожными *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.* и *Prevotella spp.*, что существенно отличало эти образцы от тех, что получены от женщин при естественном родоразрешении [21].

R. Cabrera-Rubio et al. не ограничились двумя группами, выделив экстренное КС в отдельную категорию. Хотя общая бактериальная нагрузка в молозиве по их подсчетам не различалась между группами, плановое КС спровоцировало значительное снижение содержания *Leuconostocaceae* и повышение содержания *Carnobacteriaceae* на более поздних этапах лактации, что носило долгосрочный характер. Также было отмечено, что бактериальный состав молока после экстренного КС больше напоминал таковой при естественных родах, что дало основание предположить возможное участие гормональных механизмов в процессе микробного кастинга [22].

В молоке испанских и южноафриканских женщин после КС количество *Proteobacteria* в ГМ выше, чем при вагинальных родах, – к такому заключению пришла в 2016 г. рабочая группа N. Kumar et al. [23]. Сосредоточившиеся на изучении содержания *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* в ГМ, A. Soto и его команда показали видимое глазом снижение обоих родов бактерий в группе женщин с КС [24]. Противоположные результаты получили в 2017 г. ученые из Китая. Молочнокислые бактерии по их подсчетам оказались более характерны для женщин после оперативных родов [25]. К такому же мнению пришли ученые из Испании A. Voix-Amorós et al., выделив из ГМ женщин после КС существенно большее количество уникальных ОТЕ (оперативная таксономическая единица) и *Lactobacillus* ($p < 0,05$) [26]. В ряде исследований связь между микробиотой ГМ и способом родоразрешения не была обнаружена [27–31].

Стоит иметь в виду, что на территории большинства стран, в т. ч. нашей (в соответствии с протоколом лечения «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» [32]), КС проводится только в сочетании с обязательной предоперационной антибактериальной подготовкой с целью снижения риска маточных и раневых инфекций у матери [33]. Есть мнение, что негативное влияние фактора КС на микробиоту ГМ связано как раз с профилактическим введением антибактериальных препаратов перед операцией [24].

МИКРОБИОТА И АНТИБИОТИКИ

Многочисленными исследованиями подтверждено, что прием антибактериальных препаратов во время беременности, родов или в период лактации приводит к существенному нарушению состава кишечного разноо-

бразия как у матери, так и у ребенка [34]. Более того, подсчитано, что каждый лишний час воздействия антибиотика на мать ведет к снижению популяции *Bifidobacteria* в кишечнике ребенка на 7% [35]. При энтеромаммарном варианте транслокации бактерий кишечник матери делится аберрантной микробиотой с молочной железой, где, в свою очередь, также возможны дисбиотические нарушения, учитывая системное действие антибактериальных препаратов. В случаях, когда избежать приема антибиотиков невозможно, например, при подготовке к оперативным родам, возникают существенные затруднения, связанные с определением главных и второстепенных ролей для каждого из имеющихся факторов, даже с учетом применения сложных статистических методов многофакторного анализа. Именно поэтому в большинстве работ, посвященных изучению микробиоты ГМ, факт приема антибиотика является критерием невключения в исследование.

Разделить два коррелирующих фактора: способ родов и прием антибиотика удалось N. Hermansson et al. из Финляндии, где антибиотикопрофилактика перед родами не является обязательной. Их наблюдение по поводу того, что представители рода *Bifidobacterium* присутствовали только в ГМ женщин, не получающих антибактериальный препарат, имеет большую ценность [20]. В нескольких работах прием антибиотиков детально оценивали на предмет наличия и (или) количественного содержания бифидо- и лактобактерий, роль которых в ГМ наиболее изучена. A. Soto et al. для более качественной оценки использовали два подхода: метод культивирования и качественную полимеразную цепную реакцию с набором специфичных для рода и вида праймеров. Прием антибиотиков на этапе беременности, родов или лактации существенно снизил шанс выявления в молоке кормящих *Lactobacillus* или *Bifidobacterium* [24]. К аналогичному выводу пришли M. Padilha et al. в отношении представителей рода *Bifidobacterium*. Однако по их данным такой негативный эффект ограничивается только ранними сроками лактации с последующим восстановлением к стадии уже зрелого молока [36].

Относительно бактериального разнообразия мнения также расходятся: от демонстрации его существенного снижения [24, 36, 37] до видимого увеличения [20, 38]. S. Moossavi et al. вообще не обнаружили разницу в микробном разнообразии между двумя группами женщин [27]. Совсем недавно в рамках самого масштабного на сегодняшний день исследования микробиоты ГМ для недоношенных впервые был оценен вклад различных классов антибиотиков в дисбиоз молока. Относительно наиболее предпочтительных цефалоспоринов для предродовой подготовки или постнатальных рисков инфекционных осложнений показаны следующие ассоциации: более низкая численность *Staphylococcus*, *Stenotrophomonas*, *Escherichia Shigella* и *Lactobacillus* при более высоких значениях *Acinetobacter* и *Pseudomonas*. Подсчитано, что каждый дополнительный день приема матерью антибиотиков был связан с ростом *Pseudomonas* и увеличением числа генов, ответственных за образова-

ние биопленок *P. aeruginosa* в материнском молоке [37], что повышает риск развития некротического энтероколита у недоношенных детей [39].

Следует также отметить, что, кроме создания условий для получения ребенка аберрантной флоры после рождения (уже независимо от срока гестации), антибиотикопрофилактика оказывает стойкие негативные эффекты на резистом и мобилом потомства посредством передачи через ГМ генов антибиотикорезистентности [8].

Таким образом, влияние антибиотикотерапии заключается не столько в изменении количества и разнообразия бактерий в ГМ, как показывают исследования, сколько в нарушении качественных характеристик микробиоты ГМ, имеющих как немедленные, так и долгосрочные последствия.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА МИКРОБИОТУ ГРУДНОГО МОЛОКА

Материнское ожирение существенно повышает риски развития метаболических, иммунных, сердечно-сосудистых заболеваний в долгосрочной перспективе у потомства, среди которых обсуждаются нарушение мозгового кровообращения (инсульты), ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, ожирение, нарушение когнитивных возможностей детей и др. [40, 41]. Широко обсуждаются механизмы реализации этих неблагоприятных последствий для здоровья ребенка, в т. ч. роль эпигенетического влияния, опосредованного аберрантной кишечной микробиотой при ожирении [41, 42]. На мышечных моделях показано, что пересадка стерильным грызунам кишечной микробиоты человека, страдающего ожирением, ведет к развитию у них такого же метаболического заболевания, демонстрируя прямую связь ожирения и микробиоты [43]. Состав кишечной микробиоты людей с ожирением существенно отличается от микробиоты людей с нормальной массой тела большей численностью *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Mollicutes*, *Lactobacillus* (*Lactobacillus reuteri*), большим соотношением *Firmicutes/Bacteroidetes* (*reuteri*) и меньшей численностью *Verrucomicrobia* (*Akkermansia muciniphila*), *Faecalibacterium* (*Faecalibacterium prausnitzii*), *Bachantherobacillus* [44]. Микробиота кишечника беременной подчиняется тем же законам и способна делиться своим бактериальным составом с ГМ в период лактации, а значит, переходить по наследству новорожденному. Серия исследований М.С. Collado, R. Cabrera-Rubio et al., проведенных в 2010–2012 гг. и посвященных изучению влияния ожирения на качество микробиоты кишечника будущей матери, ГМ и кишечника ребенка, продемонстрировали весомость этого фактора [45–48]. По их данным ожирение матери приводит к низкому микробному разнообразию и высокой общей концентрации бактерий в ГМ, среди которых наиболее отличился *Staphylococcus aureus*, преобладание которого сохраняется до 1 мес. лактации. Значимо меньше у женщин с ожирением оказалось бактерий рода *Bifidobacterium*, которые практически истощились к 6 мес. лактации [46]. Такая же зависимость в отно-

шении последних была показана и при исследовании кишечной микробиоты матери и младенцев. Низкие концентрации *Bifidobacterium* и высокое содержание *Bacteroides*, *Clostridium*, *Staphylococcus* были характерны для диад из группы высокого ИМТ [47]. V. Davé et al. пришли к другому заключению: чем выше ИМТ, тем выше и микробное разнообразие в молоке. Ожирение по их данным приводит к потере численности *Streptococcus* [49]. Коллеги из Китая, кроме низкого содержания *Streptococcus*, обращают внимание на понижение численности *Lactobacillus* в ГМ женщин с высоким ИМТ после родов [50]. По мнению S. Moossavi et al., больше других при ожирении страдает разнообразие *Proteobacteria* в ГМ [27], а J.E. Williams et al. из отличительных особенностей ГМ женщин с ожирением отметили высокое содержание *Granulicatella*, роль которых еще предстоит выяснить [28]. Предполагают, что качественные изменения состава микробиоты приводят к снижению иммуномодулирующего потенциала ГМ у женщин с ожирением. Это выражается в низких уровнях TGF- β 2 (transforming growth factor beta – трансформирующий фактор роста бета) и sCD14 (soluble CD14 (cluster of differentiation 14)), что ведет к нарушению тонкого равновесия между про- и противовоспалительными медиаторами, наследуемыми ребенком с ГМ матери. Данное обстоятельство имеет большое значение, особенно в рамках того, что в период новорожденности собственные иммунорегуляторные компоненты у ребенка почти не синтезируются, а значит, безусловно, повышается ценность получаемых извне источников. TGF- β 2 и интерлейкин 6 посредством регуляции синтеза IgA участвуют в развитии иммунного барьера слизистой кишечника ребенка, отвечают за развитие пищевой толерантности, снижение риска аллергических заболеваний, атопии у детей [45, 51, 52]. Кроме того, проблема ожирения у беременных женщин тесно сопряжена с риском родоразрешения путем КС, антибиотикопрофилактикой, отсроченным наступлением лактации и высокими шансами ее досрочного завершения [53], которые можно рассматривать как порочный круг проблем, препятствующих естественному и правильному процессу формирования здорового микробиома новорожденного [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зачастую в клинической практике приходится сталкиваться с чередой связанных между собой неблагоприятных событий, каждое из которых требует индивидуального подхода и профессиональной помощи. К сожалению, педиатр не может повлиять ни на одно из звеньев этой печальной цепочки событий, но он должен осознавать значимость возможных неблагоприятных последствий для состояния здоровья ребенка и приложить все усилия для их предупреждения, а значит, сохранения и поддержки грудного вскармливания.



Поступила / Received 17.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 04.02.2022
Принята в печать / Accepted 10.02.2022

- Genne N.A. *Детские болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 760 с. Geppe N.A. *Children's diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 760 p. (In Russ.)
- Тутельян В.А., Конь И.Я. *Детское питание*. 4-е изд. М.: МИА; 2017. 784 с. Tutelyan V.A., Kon I.Ya. *Children food*. 4th ed. Moscow: MIA; 2017. 784 p. (In Russ.)
- Yuan T., Qi C., Dai X., Xia Y., Sun C., Sun J. et al. Triacylglycerol Composition of Breast Milk during Different Lactation Stages. *J Agric Food Chem*. 2019;67(8):2272–2278. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b06554>.
- Gay M.C.L., Koleva P.T., Slupsky C.M., Toit E.D., Eggesbo M., Johnson C.C. et al. Worldwide Variation in Human Milk Metabolome: Indicators of Breast Physiology and Maternal Lifestyle? *Nutrients*. 2018;10(9):1151. <https://doi.org/10.3390/nu10091151>.
- Italianer M.F., Naninck E.F.G., Roelants J.A., van der Horst G.T.J., Reiss I.K.M., Goudoever J.B.V. et al. Circadian Variation in Human Milk Composition, a Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(8):2328. <https://doi.org/10.3390/nu12082328>.
- Bzikowska-Jura A., Sobieraj P., Szostak-Wegierek D., Wesotowska A. Impact of Infant and Maternal Factors on Energy and Macronutrient Composition of Human Milk. *Nutrients*. 2020;12(9):2591. <https://doi.org/10.3390/nu12092591>.
- Galante L., Lagström H., Vickers M.H., Reynolds C.M., Rautava S., Milan A.M. et al. Sexually Dimorphic Associations between Maternal Factors and Human Milk Hormonal Concentrations. *Nutrients*. 2020;12(1):152. <https://doi.org/10.3390/nu12010152>.
- Pärnänen K., Karkman A., Hultman J., Lyra C., Bengtsson-Palme J., Larsson D.G.J. et al. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistance and mobile genetic elements. *Nat Commun*. 2018;9(1):3891. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06393-w>.
- Wu M.Q., Wu D.Q., Yang Y., Zhou C.C., Yan C.H. Impact of delivery mode on the levels of essential trace elements in breast milk. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(19):3293–3299. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1571035>.
- Sims C.R., Lipsmeyer M.E., Turner D.E., Andres A. Human milk composition differs by maternal BMI in the first 9 months postpartum. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(3):548–557. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa098>.
- Amaral Y.N.D.V.D., Rocha D.M., Silva L.M.L.D., Soares F.V.M., Moreira M.E.L. Do maternal morbidities change the nutritional composition of human milk? A systematic review. *Cien Saude Colet*. 2019;24(7):2491–2498. <https://doi.org/10.1590/1413-8123201824718972017>.
- Ortega R.M., López-Sobaler A.M., Martínez R.M., Andrés P., Quintas M.E. Influence of smoking on vitamin E status during the third trimester of pregnancy and on breast-milk tocopherol concentrations in Spanish women. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(3):662–667. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.3.662>.
- Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
- Bokulich N.A., Chung J., Battaglia T., Henderson N., Jay M., Li H. et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra82. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>.
- Quin C., Gibson D.L. Human behavior, not race or geography, is the strongest predictor of microbial succession in the gut bacteriome of infants. *Gut Microbes*. 2020;11(5):1143–1171. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1736973>.
- Grönlund M.M., Lehtonen O.P., Eerola E., Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: Permanent changes in intestinal flora after Cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(1):19–25. <https://doi.org/10.1097/00005176-199901000-00007>.
- 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(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0498-0>.
- Hederlingova J., Psenkova P., Zahumensky J. The impact of physiological peripartur stress on the lifelong health of newborn. *Bratisl Med J*. 2017;118(6):324–327. https://doi.org/10.4149/BLL_2017_063.
- Andersen V., Möller S., Jensen P.B., Möller F.T., Green A. Caesarean Delivery and Risk of Chronic Inflammatory Diseases (Inflammatory Bowel Disease, Rheumatoid Arthritis, Coeliac Disease, and Diabetes Mellitus): A Population Based Registry Study of 2,699,479 Births in Denmark During 1973–2016. *Clin Epidemiol*. 2020;12:287–293. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S229056>.
- Hermansson H., Kumar H., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E., Rautava S. Breast Milk Microbiota Is Shaped by Mode of Delivery and Intrapartum Antibiotic Exposure. *Front Nutr*. 2019;6:4. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00004>.
- Toscano M., De Grandi R., Peroni D.G., Grossi E., Facchin V., Comberiat P., Drago L. Impact of delivery mode on the colostrum microbiota composition. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):205. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1109-0>.
- Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E., Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):544–555. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037382>.
- Kumar H., du Toit E., Kulkarni A., Aakko J., Linderborg K.M., Zhang Y. et al. Distinct Patterns in Human Milk Microbiota and Fatty Acid Profiles Across Specific Geographic Locations. *Front Microbiol*. 2016;7:1619. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01619>.
- Soto A., Martín V., Jiménez E., Mader I., Rodríguez J.M., Fernández L. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):78–88. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000347>.
- Li S.W., Watanabe K., Hsu C.C., Chao S.H., Yang Z.H., Lin Y.J. et al. Bacterial Composition and Diversity in Breast Milk Samples from Mothers Living in Taiwan and Mainland China. *Front Microbiol*. 2017;8:965. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00965>.
- Boix-Amorós A., Collado M.C., Mira A. Relationship between Milk Microbiota, Bacterial Load, Macronutrients, and Human Cells during Lactation. *Front Microbiol*. 2016;7:492. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00492>.
- Moossavi S., Sepehri S., Robertson B., Bode L., Goruk S., Field C.J. et al. Composition and variation of the human milk microbiota are influenced by maternal and early-life factors. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):324–335. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.011>.
- Williams J.E., Carrothers J.M., Lackey K.A., Beatty N.F., York M.A., Brooker S.L. et al. Human milk microbial community structure is relatively stable and related to variations in macronutrient and micronutrient intakes in healthy lactating women. *J Nutr*. 2017;147(9):1739–1748. <https://doi.org/10.3945/jn.117.248864>.
- Urbaniak C., Angelini M., Gloor G.B., Reid G. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome*. 2016;4:1. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0145-y>.
- Corona-Cervantes K., García-González I., Villalobos-Flores L.E., Hernández-Quiroz F., Piña-Escobedo A., Hoyo-Vadillo C. et al. Human milk microbiota associated with early colonization of the neonatal gut in Mexican newborns. *PeerJ*. 2020;8:e9205. <https://doi.org/10.7717/peerj.9205>.
- Pannaraj P., Li F., Cerini C., Bender J., Yang S., Rollie A. et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):647–654. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>.
- Серов В.Н., Адамьян Л.В., Филиппов О.С., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Кан Н.Е. и др. *Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода: клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.; 2014. 44 с. Режим доступа: <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf>. Serov V.N., Adamyan L.V., Filippov O.S., Artyuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Kan N.E. et al. *Cesarean section. Indications, methods of anesthesia, surgical technique, antibiotic prophylaxis, management of the postoperative period: clinical guidelines (treatment protocol)*. Moscow; 2014. 44 p. (In Russ.) Available at: <https://mz.mosreg.ru/upload/iblock/c23/kesarevo-sechenie.pdf>.
- Small F.M., Grivell R.M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD007482. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
- Grech A., Collins C.E., Holmes A., Lal R., Duncanson K., Taylor R., Gordon A. Maternal exposures and the infant gut microbiome: a systematic review with meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–30. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021>.
- Stearns J.C., Simioni J., Gunn E., McDonald H., Holloway A.C., Thabane L. et al. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep*. 2017;7(1):16527. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16606-9>.
- Padilha M., Iaucci J.M., Cabral V.P., Diniz E.M.A., Taddei C.R., Saad S.M.I. Maternal antibiotic prophylaxis affects Bifidobacterium spp. counts in the human milk, during the first week after delivery. *Benef Microbes*. 2019;10(2):155–163. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0046>.
- Asbury M.R., Butcher J., Copeland J.K., Unger S., Bando N., Comelli E.M. et al. Mothers of Preterm Infants Have Individualized Breast Milk Microbiota that Changes Temporally Based on Maternal Characteristics. *Cell Host Microbe*. 2020;28(5):669–682.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.08.001>.
- Lundgren S.N., Madan J.C., Karagas M.R., Morrison H.G., Hoen A.G., Christensen B.C. Microbial Communities in Human Milk Relate to Measures of Maternal Weight. *Front Microbiol*. 2019;10:2886. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02886>.

39. Pammi M., Cope J., Tarr P.I., Warner B.B., Morrow A.L., Mai V. et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome*. 2017;5(1):31. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0248-8>.
40. Patel N., Pasupathy D., Poston L. Determining the consequences of maternal obesity on offspring health. *Exp Physiol*. 2015;100(12):1421–1428. <https://doi.org/10.1113/EP085132>.
41. Godfrey K.M., Reynolds R.M., Prescott S.L., Nyirenda M., Jaddoe V.W., Eriksson J.G., Broekman B.F. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):53–64. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30107-3).
42. Mueller N.T., Mao G., Bennet W.L., Hourigan S.K., Dominguez-Bello M.G., Appel L.J., Wang X. Does vaginal delivery mitigate or strengthen the intergenerational association of overweight and obesity? Findings from the Boston Birth Cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(4):497–501. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.219>.
43. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J., Duncan A.E., Kau A.L. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013;341(6150):1241214. <https://doi.org/10.1126/science.1241214>.
44. Crovesy L., Masterson D., Rosado E.L. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(9):1251–1262. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0607-6>.
45. Collado M., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. *Pediatr Res*. 2012;72(1):77–85. <https://doi.org/10.1038/pr.2012.42>.
46. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E., Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):544–555. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037382>.
47. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1023–1030. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29877>.
48. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):894–899. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.894>.
49. Davé V., Street K., Francis S., Bradman A., Riley L., Eskenazi B. et al. Bacterial microbiome of breast milk and child saliva from low-income Mexican-American women and children. *Pediatr Res*. 2016;79(6):846–854. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.9>.
50. Ding M., Qi C., Yang Z., Jiang S., Bi Y., Lai J. et al. Geographical location specific composition of cultured microbiota and Lactobacillus occurrence in human breast milk in China. *Food Funct*. 2019;10(2):554–564. <https://doi.org/10.1039/c8fo02182a>.
51. Böttcher M.F., Abrahamsson T.R., Fredriksson M., Jakobsson T., Björkstén B. Low breast milk TGF-beta2 is induced by *Lactobacillus reuteri* supplementation and associates with reduced risk of sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(6):497–504. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00687.x>.
52. Snijders B.E., Stelma F.F., Reijmerink N.E., Thijs C., van der Steege G., Damoiseaux J.G. et al. CD14 polymorphisms in mother and infant, soluble CD14 in breast milk and atopy development in the infant (KOALA Study). *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(3):541–549. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00939.x>.
53. Hashemi-Nazari S.S., Hasani J., Izadi N., Najafi F., Rahmani J., Naseri P. et al. The effect of pre-pregnancy body mass index on breastfeeding initiation, intention and duration: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Heliyon*. 2020;6(12):e05622. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05622>.
54. Takahashi K., Ganchimeg T., Ota E., Vogel J.P., Souza J.P., Laopaiboon M. et al. Prevalence of early initiation of breastfeeding and determinants of delayed initiation of breastfeeding: secondary analysis of the WHO Global Survey. *Sci Rep*. 2017;7:44868. <https://doi.org/10.1038/srep44868>.

Информация об авторах:

Кучина Анастасия Евгеньевна, аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kuchina_doc@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedra25@yandex.ru

Information about authors:

Anastasiya E. Kuchina, Postgraduate Student of the Speransky Department of Pediatrics with a Course of Outpatient Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kuchina_doc@mail.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Speransky Department of Pediatrics with a Course of Outpatient Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedra25@yandex.ru