

## Роль пробиотических продуктов в профилактике алиментарно-зависимой патологии у детей

А.И. Сафронова, Е.А. Пырьева

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

## The role of probiotic products in the prevention of nutrition-dependent pathology in children

A.I. Safronova, E.A. Pyryeva

Federal Research Centre for Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

Обсуждаются вопросы возможной связи между развитием ожирения и состоянием кишечной микробиоты у детей, рассматриваются пути профилактики ожирения коррекцией микрофлоры кишечника с использованием пробиотиков. Приводится информация о новых видах молочных продуктов прикорма, содержащих пробиотические микроорганизмы, и данные их использования у детей первого года жизни. Представлены результаты клинических исследований продуктов, содержащих пробиотики *L. rhamnosus* GG и BB12 у детей.

**Ключевые слова:** дети, алиментарно-зависимые заболевания, кишечная микробиота, пробиотики.

**Для цитирования:** Сафронова А.И., Пырьева Е.А. Роль пробиотических продуктов в профилактике алиментарно-зависимой патологии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 118–123. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-118-123

The issues of possible correlation between the development of obesity and the state of the intestinal microbiota in children are discussed, and the ways of preventing obesity by correcting the intestinal microflora using probiotics are studied in the article. Information on new types of complementary dairy products containing probiotic microorganisms as well as the data on their use in children of the first year of life is given. The findings of clinical studies of products containing *L. rhamnosus* GG and BB12 probiotics in children are presented.

**Key words:** children, nutrition-dependent diseases, intestinal microbiota, probiotics.

**For citation:** Safronova A.I., Pyryeva E.A. The role of probiotic products in the prevention of nutrition-dependent pathology in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(3): 118–123 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-118-123

В последние годы наблюдается непрерывное увеличение распространенности ожирения среди детского населения. По данным ВОЗ, в 2016 г. ожирением и избыточной массой тела страдали 41 млн детей в возрасте до 5 лет и 340 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет. Избыточная масса тела и ожирение, ранее считавшиеся характерными для стран с высоким уровнем дохода, теперь становятся все более распространенными в странах с низким и средним уровнем дохода, преимущественно среди городского населения. Особую обеспокоенность вызывает увеличение распространенности избыточной массы тела и ожирения в детском и подростковом возрасте в связи с угрозой инвалидизации пациентов трудоспособного возраста и снижения общей продолжительности жизни за счет частого развития тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемии, атеросклероз и др. [1, 2]. Чрезвычайно важно, что детское ожирение в большин-

стве случаев сохраняется и во взрослом возрасте [3]. Мультицентровое исследование, проведенное в 2012 г. в 5 городах РФ, показало рост распространенности избыточной массы тела и ожирения у обследованных детей (в среднем 19,9 и 5,6% соответственно), что подтверждает серьезность проблемы ожирения у детей для нашей страны [4].

Ожирение относится к мультифакториальным заболеваниям с полигенным типом наследования. На развитие ожирения влияет ряд факторов – как генетических, так и факторов окружающей среды (питание, физическая активность и др.). Генетические факторы не претерпели резких изменений за последние несколько тысяч лет. Однако значительно изменились факторы внешней среды (например, высококалорийное питание, низкая физическая активность). Тем не менее конкретные причины резкого роста ожирения у детей и взрослых на современном этапе неясны. В частности, в последние годы все больший интерес вызывают данные о роли микробиоты в развитии ожирения, а также других неинфекционных заболеваний у детей [5, 6].

Кишечной микробиоте принадлежит существенная роль в реализации одной из важнейших функций детского организма – иммунной, с которой связаны не только протективный эффект от инфекционных заболеваний (кишечных, респираторных и др.),

© Сафронова А.И., Пырьева Е.А., 2018

Адрес для корреспонденции: Сафронова Адиля Ильгизовна – к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии

Пырьева Екатерина Анатольевна – к.м.н., зав. лабораторией возрастной нутрициологии ФИЦ питания и биотехнологии  
109240 Москва, Устьинский пр., д. 2/14

но и возможность влиять на процессы сенсибилизации к чужеродным белкам и развитие аллергических реакций, широко распространенных среди детей первого года жизни. Наряду с этим кишечная микробиота участвует в завершении метаболизма ряда нутриентов, в первую очередь углеводов, а также липидов (холестерина, желчных кислот) и ксенобиотиков (их детоксикация). Кишечная микробиота играет важную роль в регуляции кишечной перистальтики, в значительной мере связанной с ее участием в метаболизме углеводов [7]. Сведения о различии в составе кишечной микробиоты у людей с недостаточным и избыточным питанием легли в основу гипотезы о ее роли в регуляции массы тела [8].

Более 90% бактерий нашей микробиоты принадлежит только к трем типам: фирмикуты, бактероиды и актинобактерии. Известно, что в кишечнике людей с ожирением находится меньше бактерий семейства бактероидов и соответственно больше бактерий семейства фирмикутов по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Эти данные позволяют предположить, что кишечная микробиота способна влиять на процессы извлечения, накопления и расхода энергии, по крайней мере, частично [9].

Гипотеза нашла подтверждение в серии экспериментов по пересадке кишечной флоры безмикробным мышам, выросшим в стерильной среде. В результате у подопытных животных наблюдалось увеличение массы жировой ткани за две недели на 60%, которое сопровождалось развитием инсулинорезистентности, гипертрофией адипоцитов, повышением уровня лептина и глюкозы в крови без каких-либо изменений в питании [10].

Еще в одном исследовании проводилась пересадка безмикробным мышам кишечной флоры от худых и от толстых сородичей. Оказалось, что безмикробные мыши, которым пересадили кишечную флору от толстых мышей, набирают массу гораздо быстрее, чем те, кому пересадили флору от худых особей [11]. Эти данные также свидетельствуют о возможности рассматривать изменения кишечной микробиоты в качестве одного из звеньев в патогенезе ожирения и требуют дальнейшего изучения.

Становление кишечной микробиоты происходит с рождения. Начиная с небольшого разнообразия в раннем возрасте, в дальнейшем количество видов микроорганизмов постепенно увеличивается и достигает уровня микробиоты взрослого к 3–5 годам [12]. Разнообразие и состав микробиоты ребенка подвержены различным воздействиям, таким как способ родоразрешения, вид вскармливания, введение продуктов прикорма. Доказана программирующая роль микробиоты в возникновении заболеваний у детей и взрослых. Показано, что нарушение состава кишечной микробиоты у детей грудного возраста влияет на развитие иммунологических и метаболических расстройств в старшем возрасте. Так, снижение количества пред-

ставителей *Bifidobacterium* и увеличение количества *Staphylococcus aureus* в образцах кала младенцев коррелируют с избыточной массой тела и ожирением у детей в дошкольном возрасте [13]. В недавно проведенном большом исследовании в Дании с участием 330 детей в возрасте от 9 до 36 мес была отмечена положительная корреляция между увеличением индекса массы тела и ростом количества клостридий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты [14].

Связь микробиоты и ожирения подтверждается в длительных эпидемиологических исследованиях, выполненных на больших группах населения в США и Великобритании. Показано, что назначение антибиотиков детям раннего возраста может способствовать увеличению риска развития ожирения у детей в дальнейшем. А наблюдение 436 пар мать–ребенок выявило увеличение риска ожирения у детей в семилетнем возрасте в 84% случаев, если их матери получали антибактериальную терапию во II и III триместрах беременности [15, 16].

В последнее время частота случаев оперативного родоразрешения значительно увеличилась, особенно в странах со средним и высоким уровнем жизни. Эта операция может иметь как текущие, так и отдаленные последствия. Некоторые авторы считают, что дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют больший риск развития аллергических заболеваний, бронхиальной астмы и диабета 1-го типа в дальнейшем [17, 18]. Другие авторы связывают с оперативным родоразрешением риск развития метаболических нарушений и ожирения и рекомендуют информировать об этом женщин, которые планируют рождение ребенка путем кесарева сечения, не имея на это медицинских показаний [19–21].

Одно из исследований, указывающих на более высокий риск развития ожирения в дошкольном возрасте у детей, рожденных путем кесарева сечения, выполнено в Китае. Масштабное наблюдение, осуществленное в США, учитывающее сопутствующие факторы, такие как избыточная масса тела матерей и масса при рождении, показало, что дети, рожденные при помощи кесарева сечения, в 3 года имели в 2 раза более высокий риск ожирения по сравнению с детьми, рожденными вагинально [22]. В качестве одного из возможных механизмов подобного эффекта называют различия в составе кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения и вагинально. Различия в составе микрофлоры новорожденного в зависимости от способа родоразрешения изучались давно. Показано, что дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют более высокое содержание в кале представителей семейства фирмикутов и меньшее количество представителей семейства бактероидов. Одним из факторов является рутинное использование антибиотиков при проведении оперативного родоразрешения, что может нарушить формирование интестинальной микрофлоры новорожденного и в свою очередь повысить риск развития ожирения в дальнейшем [23].

В связи с представленными научными данными, одним из путей профилактики и лечения ожирения может служить воздействие на микрофлору кишечника, в частности путем использования кисломолочных и пробиотических продуктов.

Впервые о роли кисломолочных продуктов заявил Илья Мечников, открывший положительное влияние процессов кисломолочного брожения на желудочно-кишечный тракт и организм человека в целом. Его исследования были продолжены уже во второй половине XX века, когда появились термины про- и пребиотики и были открыты более широкие возможности их воздействия на состояние здоровья человека.

Определение было сформулировано в 2002 г. рабочей группой ФАО/ВОЗ – Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) и Всемирной организации здравоохранения. **Пробиотики** – живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина [24]. **Пребиотики** – неперевариваемые вещества, которые при пероральном потреблении обеспечивают благоприятное физиологическое действие на организм хозяина путем селективного стимулирования роста или активности ограниченного числа бактерий-представителей защитной микробиоты кишечника (бифидобактерии, лактобактерии). Пребиотики представляют собой углеводы класса олигосахаридов, среди которых наиболее известны фруктоолигосахариды (олигофруктоза), инулин, галактоолигосахариды.

К пробиотическим микроорганизмам относятся бифидо- и лактобактерии, а также некоторые виды стрептококков. Среди распространенных пробиотических микроорганизмов:

- бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *B. adolescentis*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. thermophilus*);
- лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus GG* и др.);
- грамположительные кокки (*Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus diacetylactis*, *Enterococcus faecium*) [25].

Пробиотические штаммы должны соответствовать определенным критериям:

- быть человеческого или животного происхождения в зависимости от их предполагаемого использования;
- выживать в достаточном количестве, проходя через барьеры желудка и двенадцатиперстной кишки (быть кислото- и желчустойчивыми);
- обладать антагонизмом к патогенным бактериям и препятствовать транслокации бактерий через кишечную стенку;
- быть способными активно прилипать к кишечному эпителию (обладать адгезивностью);
- стимулировать иммунную систему [26].

Многочисленные исследования, посвященные изучению механизмов действия пробиотиков, позволили установить следующие основные точки приложения их действия. Первым и наиболее известным эффектом действия пробиотиков является нормализация состояния кишечной микробиоты, за счет стимуляции роста полезных микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий) и угнетения условно-патогенной флоры. В основе этого эффекта лежат различные механизмы, среди которых следует прежде всего выделить способность пробиотических штаммов конкурировать с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами за связывание с рецепторами энтероцитов. Другим механизмом может служить снижение внутрикишечного pH за счет продукции молочной кислоты бифидо- и лактобактериями, а также образование ими короткоцепочечных жирных кислот. Кроме того, показана способность пробиотиков к выделению ряда специфических антимикробных веществ (бактериоцинов). Наконец, пробиотические микроорганизмы могут конкурировать с условно-патогенными микроорганизмами за нутриенты, необходимые для их роста [27].

Существуют данные, которые говорят о положительном влиянии пробиотических и кисломолочных продуктов на развитие и течение ожирения у детей и взрослых. В систематическом обзоре, включающем 22 исследования, была показана связь между употреблением йогурта и снижением избыточной массы тела, прибавки массы, объема талии и содержания жира [28]. Особое значение имеет дополнительное включение в состав кисломолочных продуктов пробиотических штаммов с доказанной эффективностью.

Среди пробиотических штаммов, используемых в детском питании, наиболее изученными являются *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 и *Lactobacillus rhamnosus GG*. Опубликовано более 300 работ, в том числе 130 клинических исследований, в которых доказано благоприятное действие BB-12 на здоровье взрослых и детей, в том числе на состояние гастроинтестинальной и иммунной функций. Основными механизмами пробиотического действия BB-12 являются ингибирование роста патогенных микроорганизмов, повышение барьерной функции эпителия кишечника и коррекция иммунного ответа.

Подавление роста патогенных микроорганизмов осуществляется с помощью ряда механизмов, включая продукцию ингибиторных веществ (органические кислоты, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, бактериоцины), удаление или деградацию токсинов, конкуренцию за места связывания с клеточными рецепторами и эпителием слизистой. Изучение *in vitro* действия 4 различных микроорганизмов, включая BB-12: *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* TYPE A, *Escherichia coli* ATCC 4328, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimurium*, *S. enterica subsp. enterica serovar*

*Typhi*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Candida albicans*, показало, что только ВВ-12 и еще одна линия микроорганизмов ингибировали рост патогенных микроорганизмов. ВВ-12 проявляют антагонистическую активность против 8 из 12 изученных патогенов [29].

Для организации питания детей раннего возраста разработана серия продуктов, содержащих пробиотический штамм бифидобактерий — *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* ВВ-12. К числу таких продуктов принадлежат инстантные адаптированные молочные смеси для искусственного вскармливания детей (пресные и кисло-молочные); различные группы продуктов прикорма, в частности сухие инстантные каши, питьевые йогурты. В последние годы отечественный производитель продуктов детского питания АО «ПРОГРЕСС» (Россия) создал и выпускает две группы продуктов, обогащенных *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* ВВ-12: питьевые йогурты (для детей старше 8 мес жизни) и биотворожки (для детей старше 6 мес жизни) под торговой маркой «ФрутоНяня». Питьевой йогурт «ФрутоНяня» содержит в своем составе молоко цельное и молоко сухое обезжиренное, натуральные фруктовые наполнители (вода, пюре фруктовое, загуститель — крахмал кукурузный, сок лимонный концентрированный, ароматизатор натуральный, сок фруктовый или овощной концентрированный), пребиотики — инулин (пищевые волокна), закваску молочнокислых культур (*L. bulgaris* и *S. Thermophilus*), а также пробиотическую культуру *B. animalis subsp. lactis* ВВ-12. В состав биотворожков «ФрутоНяня» входят нормализованное молоко, закваска молочнокислых культур и пробиотическая культура *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* ВВ-12.

*Lactobacillus rhamnosus* GG также имеет длительный опыт использования в мире. В исследованиях у человека, а также в экспериментах на подопытных животных изучали возможность его разнообразного применения. *L. rhamnosus* GG был выделен из организма взрослого человека в 1985 г. и с 1990 г. его активно используют в производстве пищевых продуктов. Штамм обладает большинством характеристик, свойственных пробиотическому штамму, среди них — высокая выживаемость и транзитная колонизация желудочно-кишечного тракта, основой которых является способность к адгезии к интестинальной слизи и эпителиальным клеткам. Получены доказательства многочисленных положительных влияний *L. rhamnosus* GG на здоровье — в частности способность нормализовать состояние кишечной микробиоты у детей, в том числе у получавших антибактериальную терапию [30].

Также продемонстрировано, что введение матери *L. rhamnosus* GG на поздних сроках беременности может оказывать благотворное влияние на раннее формирование микробиоты кишечника младенца, благодаря развитию профилей бифидобактерий, аналогичного профилю у здорового грудного ребенка. Положительное влияние *L. rhamnosus* LGG на микробиоту кишечника продемонстрировано и у недоношенных детей. В группе детей, получавших плацебо, был выявлен более высокий процент бактерий группы *Clostridium histoliticum* по сравнению с группой, получавшей пробиотик *L. rhamnosus* (13,9% против 8,9%,  $p=0,5$ ). [31].

Для оценки влияния пробиотиков на профилактику развития избыточной массы тела и ожирения было проведено двойное слепое рандомизированное проспективное исследование. Большая группа женщин ( $n=159$ ) получала пробиотическую культуру *L. rhamnosus* GG, ATCC 53103 или плацебо в течение 7 мес (1 мес до и 6 мес после родов). Дети наблюдались с рождения до 10 лет, антропометрические измерения выполнялись в возрасте 3, 6, 12 и 24 мес и в 4, 7 и 10 лет у 113 (72%) обследуемых. Установлено, что избыточное увеличение массы было двухэтапным: начальная фаза чрезмерного набора массы во время эмбрионального периода, которая продолжилась до 24–48 мес, и вторая фаза — начиная с 24–48 мес. Введение пробиотиков матерям до и после родов, по-видимому, смягчило начальную фазу избыточной прибавки массы, особенно у детей, у которых избыточная масса тела появилась позднее. Наиболее выраженным этот эффект был у детей в возрасте 4 лет ( $p=0,063$ ). Сделан вывод, что воздействие пробиотиков на микробиоту кишечника в раннем возрасте может изменить картину роста ребенка, сдерживая чрезмерный набор массы в течение первых лет жизни. Наблюдение призывает к проведению дальнейших эпидемиологических и клинических исследований для получения точных данных о ранних моделях роста и о сопутствующих факторах, влияющих на набор массы [32].

Таким образом, использование пробиотических продуктов в детском питании представляет несомненный интерес и имеет широкие перспективы с учетом полученных новых научных данных об их способности оказывать положительное влияние на показатели здоровья детей путем нормализации состояния кишечной микробиоты. Это может служить одним из способов профилактики социально-значимых заболеваний и, в частности, ожирения.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. ВОЗ: глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью. Избыточный вес и ожирение среди детей. Мир медицины. Питер 2001; 3–4: 28. [WHO: global strategy for a deliverty, physical activity and health. Overweight and obesity among children. World of medicine. Piter 2001; 3–4: 28. (in Russ)]
2. Litwin S.E. Childhood Obesity and Adulthood Cardiovascular Disease: Quantifying the Lifetime Cumulative Burden of Cardiovascular Risk Factors. Journal of the American College of Cardiology (JACC) 2014; 64 (15): 1588–90. DOI:10.1016/j.jacc.2014.07.962

3. Павловская Е.В., Багаева М.Э., Сурков А.Г., Строкова Т.В., Каганов Б.С. Ожирение у детей: критерии диагностики и клинические проявления. *Вопр детск диетол* 2012; 10 (3): 18–22. [Pavlovskaya E.V., Bagaeva M.E., Surkov A.G., Strokhova T.V., Kaganov B.S. Obesity in children: diagnostic criteria and clinical manifestations. *Vopr detsk dietol* 2012; 10 (3): 18–22. (in Russ)]
4. Тутельян В.А., Батуринов А.К., Мартинчик А.Н., Конь И.Я., Углицких А.К., Коростелева М.М. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. *Педиатрия* 2014; 93 (5): 28–31. [Tutelyan V.A., Baturin A.K., Kon' I.Ya., Martinchik A.N., Uglitskikh A.K., Korostel'eva M.M. et al. Prevalence of overweight and obesity in child population of Russia: multicenter study. *Pediatriya* 2014; 93 (5): 28–31. (in Russ)]
5. Nader P.R., O'Brien M., Houts R., Bradley R., Belsky J., Crosnoe R. et al. Identifying risk for obesity in early childhood. *Pediatrics* 2006; 118 (3): e594–e601. DOI: 10.1542/peds.2005-2801
6. Di Baise J.K., Zhang H., Crowell M.D., Krajmalnik-Brown R., Decker G.A., Rittmann B.E. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (4): 460–469. doi: 10.4065/83.4.460
7. Сафронова А.И., Конь И.Я., Георгиева О.В. Обогащение продуктов детского питания пребиотиками: достижения и проблемы. *Вопр соврем педиатр* 2013; 12 (1): 87–92. [Safronova A.I., Kon' I.Ya., Georgieva O.V. Enrichment of products for children food with prebiotics: achievements and challenges. *Vopr sovrem pediatr* 2013; 12 (1): 87–92. (in Russ)]
8. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Marsden E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444 (7122): 1027–1031. DOI:10.1038/nature05414
9. Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (44): 15718–15723. DOI:10.1073/pnas.0407076101
10. Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (3): 979–984. DOI:10.1073/pnas.0605374104
11. Rodrigues J.M., Murphy K., Stanton C., Ross R.P., Kober O., Juge N. et al. The composition of the gut microbiota throughout life with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050
12. Kalliomäki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (3): 534–538. DOI:10.1093/ajcn/87.3.534
13. Bergström A., Skov T.H., Bahl M.I., Roager H.M., Christensen L.B., Ejlerskov K.T. et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80 (9): 2889–2900. DOI:10.1128/AEM.00342-14
14. Bailey L.C., Forrest C.B., Zhang P., Richards T.M., Livshits A., DeRusso P.A. et al. Association of Antibiotics in Infancy With Early Childhood Obesity. *JAMA Pediatrics* 2014; 168 (11): 1063–1069. DOI:10.1001/jamapediatrics.2014.1539
15. Scott F.I., Horton D.B., Mamtani R., Haynes K., Goldberg D.S., Lee D.Y. et al. Administration of Antibiotics to Children Before Age 2 Years Increases Risk for Childhood Obesity. *Gastroenterol* 2016; 151 (1): 120–129. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.006
16. Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 634–642. DOI:10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x
17. Thavagnanam S., Fleming J., Bromley A., Shields M.D., Cardwell C.R. A meta-analysis of the association between caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 629–633. DOI:10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x
18. Cardwell C.R., Stene L.C., Joner G., Cinek O., Svensson J., Goldacre M.J. et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008; 51: 726–735. DOI:10.1007/s00125-008-0941-z
19. Mesquita D.N., Barbieri M.A., Goldani H.A., Cardoso V.C., Goldani M.Z., Kac G. et al. Caesarean section is associated with increased peripheral and central adiposity in young adulthood: Cohort Study. *PLoS One* 2013; 8: e66827. DOI:10.1371/journal.pone.0066827
20. Zhou L., He G., Zhang J., Xie R., Walker M., Wen S.W. Risk factors of obesity in preschool children in an urban area in China. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1401–1406. DOI:10.1007/s00431-011-1416-7
21. Huh S.Y., Rifas-Shiman S.L., Zera C.A., Edwards J.W., Oken E., Weiss S.T., Gillman M.W. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch Dis Child* 2012; 97 (7): 610–616. DOI:10.1136/archdischild-2011-301141
22. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev* 2015; 73 (Suppl 1): 32–40. DOI:10.1093/nutrit/nuv039
23. Yadav S., Bajagai A.V., Dart K.P., Bryden W.L. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Probiotics in animal nutrition – Production, impact and regulation. *FAO Animal Production and Health Paper* 2016; 179: 108.
24. Позожеева А.В., Шевелева С.А., Маркова Ю.М. Роль пробиотиков в питании здорового и больного человека. *Лечащий врач* 2017; 5: 67–72. [Pogozheva A.V., Sheveleva S.A., Markova Yu.M. Role of probiotics in nutrition of healthy and ill person. *Lechashij vrach* 2017; 5: 67–72. (in Russ)]
25. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444 (7122): 1022–1023. DOI:10.1038/4441022a
26. Сафронова А.И., Конь И.Я., Георгиева О.В. Пробиотические продукты в питании детей. *Практическая медицина* 2016; 7 (99): 74–77. [Safronova A.I., Kon' I.Ya., Georgieva O.V. Probiotic foodstuffs in children's nutrition. *Prakticheskaya meditsina* 2016; 7 (99): 74–77. (in Russ)]
27. Сафронова А.И., Конь И.Я., Абрамова Т.В. Пробиотические продукты и кисломолочные напитки в питании детей раннего возраста: необходимость персонализации. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62 (1): 109–113. DOI: <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-109-113>. [Safronova A.I., Kon' I.Ya., Abramova T.V. Probiotic foods and fermented milk drinks in infant nutrition: A need for personalization. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2017; 62 (1): 109–113. DOI: <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-109-113> (in Russ)]
28. Sanz Y., Olivares M., Moya-Pérez Á., Agostoni C. Understanding the role of gut microbiome in metabolic disease risk. *Pediatric Research* 2015; 77 (1): 236–244. DOI:10.1038/pr.2014.170
29. Eales J., Lenoir-Wijnkoop I., King S., Wood H., Kok F.J., Shamir R. et al. Is consuming yoghurt associated with weight management outcomes? Results from a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40 (5): 731–746. DOI:10.1038/ijo.2015.202
30. Ismail I.H., Oppedisano F., Joseph S.J., Boyle R.J., Robins-Browne R.M., Tang M.L. Prenatal administration of *Lactobacillus rhamnosus* has no effect on the diversity of the early infant gut microbiota. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23 (3): 255–258. DOI:10.1111/j.1399-3038.2011.01239.x
31. Pärtty A., Luoto R., Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. Effects of early probiotic and probiotic supplementation

on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013; 163 (5): 1272–1277. DOI:10.1016/j.jpeds.2013.05.035

32. 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 (Lond)* 2010; 34: 1531–1537. DOI:10.1038/ijo.2010.50

Поступила 28.03.18

Received on 2018.03.28

*Источник финансирования:*

*Научно-исследовательская работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы (тема № 529-2018-0111).*

*Source of financing:*

*This work was supported by the program of fundamental research of the Russian Academy of Sciences (№ 529-2018-011).*

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article have confirmed the absence of any other possible conflict of interests to be reported.*