

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.П. Бомбардирова¹, Т.В. Турти^{1, 2, 4}, П.Е. Садчиков^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

Таргетное формирование микробиоты младенцев на искусственном вскармливании: современные возможности

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, врач-неонатолог высшей квалификационной категории Морозовской детской городской клинической больницы

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 12.10.2021, принята к печати: 17.12.2021

В обзоре приводится анализ последних публикаций, посвященных расшифровке с помощью современных исследовательских технологий биологической значимости микробиома младенца. Оценены связи количественных и качественных характеристик микробиоты кишечника с отсроченными нарушениями здоровья. Рассмотрены различные концепции происхождения микробиома новорожденного, сроков и этапов бактериальной колонизации желудочно-кишечного тракта. Представлены данные о роли способа родоразрешения в формировании микробиоты младенца, в том числе значимость контаминации материнской вагинальной флорой, в составе которой онтогенетическая приоритетность принадлежит представителям рода лактобацилл. Установлено, что *Lactobacillus fermentum* выполняет роль стартовой микрофлоры, обеспечивающей условия для последующей успешной колонизации кишечника ребенка облигатными симбионтами. Подтверждена значимость грудного вскармливания в адекватном становлении микробиоты. При вынужденном искусственном вскармливании целесообразно обогащение детских молочных смесей компонентами, способствующими селекции симбиотической микрофлоры, в том числе длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, пребиотиками — олигосахаридами и пробиотиками направленного действия. Инновационная смесь, созданная на основе концепции синбиотик/комбиотик, сможет частично компенсировать нарушение формирования микробиоты младенца при вынужденном искусственном вскармливании.

Ключевые слова: кишечная микробиота, искусственное вскармливание, кесарево сечение, синбиотик/комбиотик, *Lactobacillus fermentum* CECT5716

Для цитирования: Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардирова Е.П., Турти Т.В., Садчиков П.Е. Таргетное формирование микробиоты младенцев на искусственном вскармливании: современные возможности. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6):484–491. doi: 10.15690/vsp.v20i6.2354

МИКРОБИОМ МЛАДЕНЦА: ИДЕНТИФИКАЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ МЕТОДОВ

Микробиоценоз организма человека, качественные и количественные параметры микробиома — один из основных факторов адаптации человека к постоянно меняющимся условиям окружающей среды, высокоорганизованная охранительная система, сформировавшаяся в процессе длительной эволюции и естественного отбора комменсалов и симбионтов [1]. Развитие новых молекулярно-генетических технологий позволило идентифицировать около 1000 видов ранее неопределяемых видов бактерий, составляющих микробиоту кишечника человека [2]. Общая численность микробных клеток соответствует количеству клеток макроорганизма [3], а количество микробных генов в 150 раз больше числа генов человека [4]. Инновационные методики исследования, помимо идентификации микроорганизмов, позволили оценить связи структуры микробиома как с особенностями

индивидуальной конституции здорового человека [5], так и с различными патологическими состояниями, такими как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ожирение, аллергические расстройства, сахарный диабет, аутизм, колоректальный рак и сердечно-сосудистые заболевания [6–8].

Помимо новых молекулярно-генетических технологий идентификации микроорганизмов, большую практическую значимость имеют методы метагеномики: метопротеомика, метаболомика, метатранскриптомика, которые позволяют определять продукты жизнедеятельности микробов в разных средах в зависимости от функциональных возможностей макроорганизма [9].

Установлено, что взаимоотношения между макроорганизмом и микробиомом могут осуществляться по механизму обратной связи; так, подтверждена концепция двунаправленной оси «мозг — кишечник» — при состоянии стресса изменяется характер кишечной микробиоты; в свою очередь, нейropsychические забо-

левания (в т.ч. расстройства аутистического спектра) модулируют микробиоту [10].

Обнаружены достоверные связи изменений характера микробиоты кишечника с метаболическими нарушениями и эндокринными расстройствами не только у взрослых, но и у детей; причем некоторые характеристики состава микробиоты могут быть расценены как предикторы эндокринных нарушений, в частности избыточной массы тела и ожирения [11]. В экспериментальных работах установлено, что при ожирении в 2 раза снижается представительство микробов типа *Bacteroidetes* в кишечной микробиоте [12]. Молекулярно-генетические исследования микробиома у детей, у которых впоследствии развилось ожирение, выявило сниженное количество микробов рода бифидобактерий [13].

В связи со значительным ростом частоты аллергических заболеваний активно изучаются особенности состава кишечной микробиоты как у детей с атопией, так и из группы риска по ее манифестации. Было отмечено, что особенности исходной микробиоты влияют на онтогенез иммунной системы; при этом у детей с повышенным риском атопии было выявлено высокое содержание клостридий при снижении количественного уровня бифидобактерий [14]. У детей, имевших к двухлетнему возрасту выраженные проявления поливалентной аллергии (в том числе бронхиальную астму), кишечная микробиота имела специфический метаболитный профиль; при этом на первом году жизни у этих пациентов в составе микробиоты выявлялся повышенный уровень некоторых грибов на фоне низкого содержания основных микробов-симбионтов (бифидо- и лактобактерии, а также *Faecalibacterii* и *Akkermansia*) [15]. В цитируемом исследовании из кишечного содержимого новорожденного был выделен специфический фекальный липид — маркер высокого риска развития аллергии, который при воздействии *in vitro* подавлял антиаллергические реакции Т-клеток.

Кишечная микробиота младенца неразрывно связана с микрофлорой и других органов, в частности с микро-

биомом дыхательных путей, особенно при тяжелых перинатальных заболеваниях у недоношенных детей. Так, при развитии бронхолегочной дисплазии описано снижение разнообразия микробиома респираторного тракта и сокращение уровня лактобацилл, что связывают с риском отсроченного формирования бронхиальной астмы, поэтому направленная коррекция микробиома младенца может позволить осуществить полисистемный саногенетический эффект [16].

Таким образом, микробиота младенца имеет фундаментальную прогностическую значимость. Описанные выше ее патологические изменения во многом зависят от конкретного онтогенетического этапа формирования пищеварительной системы.

СТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ МЛАДЕНЦА — ЧТО НА НЕГО ВЛИЯЕТ?

Заселение кишечника младенца микроорганизмами — это динамический процесс, определяемый как внешними условиями, так и этапом созревания приспособительных механизмов и барьерных функций ребенка в зависимости от его индивидуальной генетической «программы» и наличия/отсутствия перинатальной патологии [17, 18].

В течение многих лет считалось, что внутриутробная среда стерильна, а колонизация кишечника младенца начинается во время родов. Однако работы, демонстрирующие присутствие микробного сообщества в меконии [19, 20], поставили под сомнение эту позицию. Предполагают, что микробная колонизация кишечника младенца может начаться еще до рождения, поскольку некоторые данные свидетельствуют о микробной колонизации плаценты и околоплодных вод [21, 22]. Важно отметить, что особенности микробиома плаценты связаны с преждевременными родами, а также с низкой массой тела при рождении у доношенных младенцев [23]. Гипотеза антенатального начала микробной колонизации здорового младенца остается спорной, поскольку молекулярные методы исследования признаны

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena P. Bombardirova¹, Tatiana V. Turti^{1, 2, 4}, Pavel E. Sadchikov^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

Targeted Development of Infant Microbiota on Formula Feeding: Modern Options

The review provides the analysis of recent publications covering the biological significance of infant microbiome and showing modern research technologies. Correlations of quantitative and qualitative characteristics of intestinal microbiota with delayed health issues were evaluated. Various concepts of newborn microbiome origin, timing, and stages of bacterial colonization of gastrointestinal tract were considered. Data on the role of delivery method on infant microbiota development is presented (including the significance of contamination with maternal vaginal flora where ontogenetic priority belongs to lactobacilli). It was revealed that *Lactobacillus fermentum* was the basis microflora providing the conditions for the subsequent successful colonization of the child's intestines with obligate symbionts. The significance of breastfeeding in adequate microbiota development was confirmed. In case of mandatory formula feeding, it is necessary to enrich infant milk formulas with components that promote the selection of symbiotic microflora such as: long-chain polyunsaturated fatty acids, prebiotics, oligosaccharides, and probiotics of specific action. The innovative formula based on synbiotic/combiotic concept will be able to partially compensate impaired microbiota development in infant on mandatory formula feeding.

Keywords: intestinal microbiota, formula feeding, Caesarean section, synbiotic/combiotic, *Lactobacillus fermentum* CECT5716

For citation: Belyaeva Irina A., Namazova-Baranova Leyla S., Bombardirova Elena P., Turti Tatiana V., Sadchikov Pavel E. Targeted Development of Infant Microbiota on Formula Feeding: Modern Options. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):484–491. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6.2354

недостаточно информативными для изучения микробных сообществ с низкой численностью — с помощью этих методов обнаруживаются не столько живые микроорганизмы, сколько некоторые их фрагменты и продукты жизнедеятельности [24, 25].

Неонатальный и младенческий периоды являются важными этапами в формировании микробного сообщества кишечника [26]. В момент рождения микробы колонизируют различные локусы новорожденного [27]. На первом этапе (в течение 24–48 ч) у младенцев, рожденных через естественные родовые пути, происходит заселение факультативных анаэробных бактерий (энтеробактерии, кишечные палочки, лактобациллы и стрептококки), среди которых преобладают лактобациллы [28, 29]. Потребляя кислород, диффундирующий через стенку кишечника, они создают бескислородную среду и обеспечивают основу для заселения анаэробными кишечными бактериями [30]. Через 1–2 дня заселяются облигатные анаэробные бактерии, такие как бифидобактерии, которые обнаруживаются в кишечной микробиоте на протяжении всей жизни: в целом в толстой кишке содержится более 90% анаэробных бактерий, таких как бифидобактерии, эубактерии и бактероиды [28]. Первичная микробиота, в частности *Lactobacillus fermentum*, обеспечивает более низкий pH желудочно-кишечного тракта и оказывает бактериостатическое/бактерицидное действие, вторичная — бифидобактерии и бактероиды — расщепляет сложные углеводы, выполняет иммуномодулирующие функции и обеспечивает профилактику инфекций [31]. Таким образом, «когда рождается ребенок, рождается и его микробиота» [32]. При физиологически протекающей беременности (а также при беременности, осложнившейся развитием эклампсии) достоверных доказательств наличия микроорганизмов в плаценте нет — они обнаруживаются только при беременности, протекающей на фоне инфекционной патологии, прежде всего при колонизации *Streptococcus agalactiae* [33].

Способ родоразрешения играет принципиально важную роль в онтогенезе микробиоты кишечника. При естественных родах ребенок заселяется вагинальной флорой матери. В физиологических условиях эти бактерии в основном состоят из лактобацилл. После того как голова ребенка прошла через влагалище, он вступает в контакт с перианальной флорой, которая богата бактериями ректальной микробиоты матери из-за близости между влагалищем и анусом. Этот «стартовый набор» бактерий, который передается при вагинальных родах от матери к своему ребенку, отсутствует у тех детей, которые родились путем кесарева сечения [34]. Вместо этого такой ребенок будет подвергаться воздействию лишь очень небольшого количества бактерий больничной среды (руки персонала, матери) [28]. Часто колонизация бактериями кишечника новорожденного нарушается из-за введения антибиотиков матери перед и/или во время родов для лечения инфекции (инфекции эндометрия, инфекции мочевыводящих путей) и при оперативном родоразрешении (для профилактики раневой инфекции) [35, 36]. Установлено, что при оперативном родоразрешении у ребенка значительно снижено как общее количество бактерий в фекалиях, так и содержание лактобацилл [37].

Для сравнительных исследований формирования микробиоты у младенцев используются современные молекулярно-генетические методики, что позволило установить значительно более редкое присутствие у детей после кесарева сечения рода *Lactobacillus* (6% против

37% в контрольной группе), в том числе *Lactobacillus gasseri* (6% против 31% в контрольной группе); отмечено также существенное различие состава облигатных и факультативных микроорганизмов [38]. Проведено сравнительное изучение кишечной микробиоты с использованием методики секвенирования гена *16SPHK* на 3, 7, 14-й дни жизни детей; на протяжении всего этого срока у детей после вагинальных родов содержание микробов-комменсалов увеличивалось более значимо, чем после кесарева сечения [39]. Среди представителей кишечной микробиоты у детей после кесарева сечения выявляются потенциально патогенные микробы — *Staphylococcus*, *Clostridium difficile*, причем эти особенности микрофлоры сохраняются длительно; в 3–4 мес бактериальное разнообразие было на 70% меньше, чем при естественных родах [28, 36, 38]. В отдельных исследованиях у младенцев после оперативных родов отмечена задержка колонизации кишечника бактероидами, сочетающаяся с более низкими уровнями Th₁-ассоциированных хемокинов в крови, вплоть до двухлетнего возраста [40]. Кесарево сечение связано с более высоким риском избыточной массы тела и ожирения у детей: когортное исследование, включавшее 22 068 младенцев, показало, что рождение путем кесарева сечения ассоциировалось с 45% увеличением риска ожирения после коррективной других факторов (возраст при родах, этническая принадлежность, гестационный диабет, преэклампсия, индекс массы тела до беременности, курение, продолжительность грудного вскармливания), и один из возможных механизмов такой связи — нарушение формирования микробиоты [41]. Таким образом, наряду с пренатальными факторами риска способ родоразрешения играет принципиально важную роль в онтогенезе микробиоты кишечника и связан с последующим здоровьем ребенка.

Особую важность для полноценного развития ребенка имеет динамика изменений микробиоты в раннем постнатальном онтогенезе. Так, для развития нервной системы «критическое окно» — это первые два года жизни, именно на этом этапе состав микробиоты может влиять на процессы синаптогенеза в центральной нервной системе. Предполагают, что снижение уровней микробов-комменсалов может способствовать формированию поведенческих и когнитивных расстройств [10].

Современная концепция формирования микробиоты — колонизация кишечника новорожденного — определяется как создание бактериального сообщества *de novo* под влиянием материнских, диетических, фармакологических и других факторов окружающей среды [42], в том числе, например, и таких как наличие в семье домашних животных [43]. Постепенно формируются основные бактериальные таксоны в каждом из локусов макроорганизма, в т.ч. ротовой полости и кишечном тракте на его протяжении; при этом один из основных факторов формирования микробиоты — это характер питания.

ХАРАКТЕР ВСКАРМЛИВАНИЯ — ОСНОВНОЙ ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ СОСТАВ МИКРОБИОТЫ МЛАДЕНЦА. «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» — ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Итак, «стартовая» микробиота новорожденного во многом определяется вагинальной или иной микробиотой матери; но с первых часов жизни ребенок начинает также колонизироваться микроорганизмами, содержащимися в энтеральном питании. Помимо микроорганизмов, основной питательный субстрат создает в желудочно-кишечном тракте условия, благоприятные или неблаго-

приятные для «приживаемости» конкретных симбионтов [1, 38]. Наиболее оптимальные условия для развития полезных бактерий формируются при исключительно грудном вскармливании. Уникальные свойства грудного молока — его активные компоненты; помимо олигосахаридов, которые являются эффективными пребиотиками, грудное молоко также содержит пробиотические культуры. Поэтому грудное молоко считается естественным симбиотическим продуктом [44, 45]. При изучении становления кишечной микробиоты у здоровых доношенных младенцев, рожденных естественным путем и находящихся на исключительно грудном вскармливании, было установлено, что в течение первых недель жизни в составе фекальной микробиоты преобладали факультативные анаэробы (бактероиды, энтеробактерии), затем начинали доминировать облигатные анаэробы (бифидобактерии, *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*). К трем годам состав микробиоты был почти полностью представлен облигатными анаэробами, из которых до 22% составляли бифидобактерии; при этом были выявлены значительные индивидуальные различия в составе микробиоты, что свидетельствовало о вкладе в этот состав многих факторов внешней среды. Как известно, наибольшую онтогенетическую значимость имеет состав микробиоты в первые дни и недели жизни младенца; в цитированном исследовании указано на весомую долю в составе кишечной микробиоты у здоровых детей на этом этапе лактобацилл [38].

Происхождение микробиоты грудного молока остается предметом дискуссий [45]. Широко обсуждается возможность энтеромаммарных связей — т.е. перенос микроорганизмов из кишечника кормящей матери в молочную железу; таким образом осуществляется вертикальный перенос микробов от матери к ребенку [46]; причем как после своевременных, так и после преждевременных родов из микробиоты грудного молока выделяются сходные микроорганизмы, но в разном соотношении (бифидо- и лактобациллы, стафилококки, стрептококки, энтерококки) [47]. В то же время в диаде «мать — младенец» существует несомненная обратная связь, которая приобретает особую значимость при инфекционном заболевании у ребенка — грудное молоко может не только обсеменяться патогенной флорой, но в нем повышается уровень цитокинов и лейкоцитов [48].

В последние годы активно изучается роль лактобацилл как одной из важных составляющих микробиома грудного молока [49]. Установлено, что именно этот род микроорганизмов следует признать оказывающим многонаправленное оздоровительное воздействие на ребенка; в него входят *L. gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. fermentum* [50]. Различные представители лактобацилл выделяются более чем из 40% образцов грудного молока здоровых женщин, тогда как бифидобактерии — лишь из 10% [51]. Повышение содержания лактобацилл и бифидобактерий как в молозиве, так и в зрелом молоке у родильниц после приема пробиотических препаратов было отмечено при вагинальных родах, при кесаревом сечении такой эффект отсутствовал [52]. Поэтому в некоторых публикациях имеются указания на применение пробиотиков, содержащих лактобациллы, у женщин перед родами [53], а также в послеродовом периоде для профилактики и лечения маститов [54]. При исследованиях в диаде «мать — дитя» установлено, что видовой состав лактобацилл в грудном молоке и фекалиях младенца идентичен [55]. Особую значимость имеет наличие *L. fermentum*, поскольку она обладает иммуномодулирующим эффектом [56].

ВЫНУЖДЕННОЕ ИСКУССТВЕННОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ: КАК МИНИМИЗИРОВАТЬ РИСКИ?

По данным обзорных публикаций последних лет, частота исключительно грудного вскармливания младенцев первых 6 мес жизни не превышает 40–41%, причем в развивающихся странах доля детей на грудном вскармливании больше, чем в развитых странах [57, 58]. В России частота исключительно грудного вскармливания детей первого полугодия жизни также не превышает 40% [59]. Таким образом, вынужденное смешанное и искусственное вскармливание получают подавляющее большинство младенцев, поэтому поиск оптимального состава молочных смесей, максимальное их обогащение активными биокомпонентами с целью профилактики негативных последствий искусственного вскармливания — актуальная задача педиатрической нутрициологии.

Эволюция заменителей грудного молока с 1968 по 1998 г. включала адаптацию основных нутриентов смесей на основе модификации коровьего (затем козьего) молока — прежде всего белкового, жирового и углеводного состава [60]. В последние десятилетия соответствующие инновации в области детских смесей были в основном сосредоточены на создании как можно более благоприятных условий для формирования кишечной микробиоты, максимально приближенной к микробиоте ребенка, получающего исключительно грудное вскармливание [61]. Было установлено, что для обеспечения жизнедеятельности полезных микроорганизмов, составляющих микробиом грудного молока, важно наличие в нем пребиотиков — олигосахаридов, которые в грудном молоке имеют отличия от олигосахаридов коровьего молока [45, 62]. Пробиотический компонент грудного молока (как упоминалось выше) представлен большим разнообразием микроорганизмов родов лактобацилл, бифидобактерий, стрептококков [45], причем у здоровых женщин качественный и количественный состав этих пробиотиков зависит от генетических особенностей, характера питания, стадии лактации; у женщин групп риска — от наличия соматозндокринной патологии, течения беременности, способа и сроков родоразрешения, принимаемых медикаментов, прежде всего антибиотиков [63]. Поэтому перед специалистами, занимающимися созданием продуктов детского питания, встали вопросы не только выделения полезной флоры, но и выбора конкретных штаммов микроорганизмов для обогащения создаваемых смесей; при этом отмечено, что из зрелого молока и из молозива здоровых женщин чаще выделялись лактобациллы [64].

Следующим этапом выбора пробиотика послужило всестороннее изучение свойств различных штаммов лактобацилл, из которых особое внимание специалистов привлекла *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716. Использование этого штамма в рационе беременных животных было достоверно связано с увеличением присутствия лактобацилл в их молоке и в кишечной микробиоте детенышей, что у последних коррелировало с благоприятным профилем иммунных параметров — противовоспалительных цитокинов и цитотоксических клеток в мезентериальных лимфоцитах [65]. Применение штамма лактобацилл СЕСТ5716 у детей было достоверно связано со снижением у них частоты и тяжести клинических и респираторных инфекций [66]. Многоцентровыми исследованиями была установлена безопасность и хорошая переносимость пробиотика у детей первых 6 мес [67].

Таким образом, определился вектор поисков оптимального обогащения смеси — применение сочетания

пре- и пробиотика (синбиотик или комбиотик), выделенных из грудного молока.

В более ранних исследованиях при изучении изолятов микроорганизмов в парах «мать – младенец» (мазки с кожи ареолы и из зева младенца, посевы грудного молока и фекалий младенца) были идентифицированы преимущественно *L. gasseri* [68]. Позднее при обосновании выбора микробов — кандидатов для пробиотических добавок были проведены генотипирование и оценка пробиотических характеристик выделенного из кала здоровых новорожденных *L. fermentum*, была установлена достаточно высокая устойчивость этого штамма, что позволяло микроорганизмам выживать в условиях кислой среды — желудочного сока [69].

ИННОВАЦИОННЫЕ ПРОДУКТЫ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ — КОРРЕКТОРЫ МИКРОБИОТЫ

В исследованиях последнего десятилетия проведена оценка безопасности и органолептических свойств смеси, содержащей штамм *L. fermentum* CECT5716, выделенный из грудного молока. При сравнении с младенцами контрольной группы, которые получали смесь без пробиотической добавки, никаких различий в показателях физического развития детей и в переносимости смесей отмечено не было, но в основной группе частота желудочно-кишечных инфекций была в 3 раза меньше, что подтверждает пробиотический эффект изучаемого штамма [67]. В другом исследовании оценивались отдаленные эффекты вскармливания младенцев смесью с вышеуказанным штаммом лактобацилл — в возрасте 3 лет в обеих группах детей не отмечалось различий в физическом развитии, частоте инфекционных и неинфекционных заболеваний; структура фекальной микробиоты в этом возрасте также была сходной [70]. Отмечено, что при исследовании *in vitro* *L. fermentum*, выделенная из грудного молока, обладает также свойством активации NK- и T-клеток [71].

Были проведены сравнительные исследования различных пробиотиков, выделенных из грудного молока. J. Maldonado и соавт. [72] выполнено двойное слепое рандомизированное исследование 189 младенцев первого месяца жизни. Дети были разделены на 3 группы: получавшие смесь без пробиотиков (контрольная группа), смесь с *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 или *Bifidobacterium breve* CECT7263; сравнивались переносимость смеси и характеристики физического развития детей. Во всех 3 группах никаких побочных эффектов смесей не наблюдалось, но в группе детей, получавших добавку *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40, частота диареи была на 44% ниже, чем в контрольной группе; в группе с *Bifidobacterium breve* CECT7263 отмечены несколько более редкие приступы плача у детей. Физическое развитие (увеличение массы тела) во всех 3 группах младенцев было сходным.

Молочные смеси последнего поколения Hipp Combiotic Expert содержат добавки вышеуказанного штамма *Lactobacillus fermentum* CECT5716, который имеет высокий уровень выживаемости (при культивировании не приобретает агрессивных свойств) и выбран для практического использования в связи с его устойчивостью (выживаемостью), способностью подавлять рост патогенных бактерий, стимулировать адаптивный иммунитет. Штамм устойчив к антибиотикам, не имеет аллергенных свойств, хорошо переносится [73]. Помимо этого, смесь-комбиотик содержит галактоолигосахарид (ГОС) — пребиотик, полученный из лактозы, который содействует развитию бифидобакте-

рий и лактобацилл — доминирующей кишечной микробиоты, увеличивает частоту стула и смягчает стул так же, как и при кормлении грудным молоком, положительно влияет на снижение частоты младенческих коликов [74, 75]. Этот пребиотик классифицирован как безопасный, ему присвоен статус GRAS (Generally Recognized As Safe). Эффективность применения синбиотика была подтверждена исследованием, в котором сравнивались дети, получавшие смеси с ГОС и пробиотиком или только с ГОС. Наблюдение детей продолжалось до трехлетнего возраста, в группе детей, получавших смесь с ГОС и пробиотиком *L. fermentum*, было установлено достоверное снижение частоты как респираторных, так и кишечных инфекций [66]. Выше уже отмечено значимое снижение диарейного синдрома у детей, получавших смесь с пробиотиком *Lactobacillus fermentum* CECT5716. Особенно важно то обстоятельство, что диарея уменьшается на 85% у новорожденных после кесарева сечения, у которых, как известно, существуют разнонаправленные нарушения стартовой кишечной микробиоты. Механизм противoinфекционной защиты *L. fermentum* связан с тем, что этот микроорганизм препятствует адгезии патогенных *E. coli* и *Salmonella* к энтероцитам [67].

Интересно, что выраженный протективный эффект у младенцев, рожденных путем кесарева сечения, указанный пробиотик проявляет и в отношении инфекций верхних дыхательных путей. Так, у младенцев после вагинальных родов снижение частоты острых респираторных вирусных инфекций при вскармливании исследуемой смесью отмечено в 27% случаев, а у рожденных путем кесарева сечения — в 64% [66].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании на взрослых при приеме пробиотика *L. fermentum* было установлено, что на его фоне достоверно снижается частота заболеваемости гриппоподобными заболеваниями — как предполагают, в связи с увеличением у лиц, получающих пробиотик *L. fermentum*, содержания естественных киллеров и иммуноглобулина А, что усиливает иммуногенный потенциал противогриппозной вакцины [76].

Концепция Combiotic (смесь Hipp Combiotic Expert) включает сочетание ГОС и *L. fermentum*, нацеленное на правильное формирование кишечной микробиоты ребенка, снижение общей заболеваемости и инфекционных заболеваний, а также на усиление защитных функций кишечника, правильное развитие иммунной системы, комфортное пищеварение (профилактика младенческих коликов и запоров), профилактику аллергических заболеваний и отсроченных метаболических нарушений. Уникальная формула молочных смесей нового поколения приближена к грудному молоку за счет комбинированного действия пре- и пробиотиков, безопасность и эффективность которых клинически доказана.

Наличие в составе смеси омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), а также нуклеотидов обеспечивает иммуномодулирующие и нейтропротекторные свойства продукта [77].

Молочная смесь Hipp Combiotic производится из экологически чистого сырья, полученного по правилам органического земледелия и животноводства. Эти правила предусматривают многолетний севооборот с ограничением использования удобрений и пестицидов, исключение генетически модифицированных производных, свободное содержание и безопасное кормление животных [78]. Таким образом, основа для производства смеси — органическое молоко с высоким содержанием длинноцепочечных ПНЖК [79]; это молоко также содержит более высокие количества антиоксидантов — альфа-токоферо-

ла, каротиноидов, кальция, витамина С [78, 79], что связано с использованием натуральных кормов для животных (трава и красный клевер содержат 30–50% омега-3 ПНЖК от общего количества жиров, в то время как кормовые концентраты — злаки, соя, кукуруза и пальмовый жмых — менее 10% омега-3 ПНЖК) и исключением токсического влияния химикатов [80]. Следовательно, молоко, используемое для производства смеси HiPP Combiotic Expert, имеет высокий профиль безопасности (без гормонов, антибиотиков, других загрязнений) при более высоких нутритивных качествах за счет оптимального содержания микронутриентов.

Таким образом, смесь HiPP Combiotic содержит 5 ингредиентов, обеспечивающих ее нутритивную, протективную и профилактическую ценность: пребиотик — ГОС, пробиотик — штамм *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716, омега-3 и омега-6 ПНЖК, нуклеотиды и кофакторы органического молока — антиоксиданты и витамины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних десятилетий позволили установить фундаментальную значимость стартовой кишечной микробиоты для последующей микробной колонизации младенца, что играет важную роль в саногенетической функции микробиома. У детей, вынужденно находящихся на смешанном и искусственном вскармливании, использование смеси-комбиотика с *L. fermentum*, выделенной из грудного молока, поддержанной пребиотиком — галактоолигосахаридом, — питание выбора, частично компенсирующее отсутствие или недостаток грудного молока. Наиболее показано использование этой смеси у детей, имеющих факторы риска нарушений формирования микробиоты, рожденных путем кесарева сечения и/или получавших антибактериальную терапию в перинатальном периоде.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании HiPP Russ LLC.

FINANCING SOURCE

The article was funded by HiPP Russ LLC.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.А. Беляева — чтение лекций для компаний АО «ПРОГРЕСС» / «МЕДЕЛА» / «АКРИХИН» / «НЕСТЛЕ» / «HiPP Russ» LLC

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз», Gilead / PRA «Фармасыютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия), АО «Санofi-авентис групп», ООО «Бионорика», ООО «Нутриция».

Т.В. Турти — чтение лекций для компаний АО «ПРОГРЕСС» / «АКРИХИН».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Irina A. Belyaeva — lecturing for pharmaceutical companies “Progress”, “Medela”, “Akrikhin”, Nestle, HiPP Russ LLC

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V, AstraZeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / “PPD Development LLC (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria), Sanofi Aventis Group, Bionorica, Nutricia.

Tatiana V. Turti — lecturing for pharmaceutical companies “Progress”, “Akrikhin”.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

П.Е. Садчиков

<https://orcid.org/0000-0001-5915-6219>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4):e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17
- Sommer F, Backhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(4):227–238. doi: 10.1038/nrmicro2974
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821
- Manor O, Dai CL, Kornilov SA, et al. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nat Commun.* 2020;11(1):5206. doi: 10.1038/s41467-020-18871-1
- DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, et al. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1137–1150. doi: 10.1097/MIB.0000000000000750
- Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015;65(6):1331–1340. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315
- Battson ML, Lee DM, Jarrell DK, et al. Suppression of gut dysbiosis reverses Western diet-induced vascular dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018;314(5):E468–E477. doi: 10.1152/ajpendo.00187.2017
- Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends Microbiol.* 2018;26(7):563–574. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.002
- Canit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol.* 2017;23(30):5486–5498. doi: 10.3748/wjg.v23.i30.5486
- Indiani CMDSP, Rizzardi KF, Castelo PM, et al. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Child Obes.* 2018;14(8):501–509. doi: 10.1089/chi.2018.0040
- Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(31):11070–11075. doi: 10.1073/pnas.0504978102

13. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, et al. 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
14. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):129–134. doi: 10.1067/mai.2001.111237
15. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016;22(10):1187–1191. doi: 10.1038/nm.4176
16. Permall DL, Pasha AB, Chen X-Q, Lu H-Y. The lung microbiome in neonates. *Turk J Pediatr.* 2019;61(6):821–830. doi: 10.24953/turkjpeds.2019.06.001
17. Turroni F, Milani C, Duranti S, et al. The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):16. doi: 10.1186/s13052-020-0781-0
18. Izaskun GM, Alcantara C, Selma-Royo M, et al. MAMI: a birth cohort focused on maternal/infant microbiota during early life. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):140. doi: 10.1186/s12887-019-1502-y
19. Jimenez E, Marin ML, Martin R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol.* 2008;159(3):187–193. doi: 10.1016/j.resmic.2007.12.007
20. Gosalbes MJ, Llop S, Valles Y, et al. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(2):198–211. doi: 10.1111/cea.12063
21. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599
22. Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016;6:23129. doi: 10.1038/srep23129
23. Zheng J, Xiao X, Zhang Q, et al. The Placental Microbiome Varies in Association with Low Birth Weight in Full-Term Neonates. *Nutrients.* 2015;7(8):6924–6937. doi: 10.3390/nu7085315
24. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, et al. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017;5(1):48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4
25. Lauder AP, Roche AM, Sherrill-Mix S, et al. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota. *Microbiome.* 2016;4(1):29. doi: 10.1186/s40168-016-0172-3
26. Rautava S. Microbial Composition of the Initial Colonization of Newborns. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2017;88:11–21. doi: 10.1159/000455209
27. Del CF, Vernocchi P, Petrucca A, et al. Phylogenetic and metabolic tracking of gut microbiota during perinatal development. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137347. doi: 10.1371/journal.pone.0137347
28. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. 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. doi: 10.1073/pnas.1002601107
29. Al-Balawi M, Morsy FM. *Enterococcus faecalis* Is a Better Competitor Than Other Lactic Acid Bacteria in the Initial Colonization of Colon of Healthy Newborn Babies at First Week of Their Life. *Front Microbiol.* 2020;11:2017. doi: 10.3389/fmicb.2020.02017
30. Friedman ES, Bittinger K, Esipova TV, et al. Microbes vs. chemistry in the origin of the anaerobic gut lumen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(16):4170–4175. doi: 10.1073/pnas.1718635115
31. Bischoff SC, Boirie Y, Cederholm T, et al. Towards a multi-disciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. *Clin Nutr.* 2017;36(4):917–938. doi: 10.1016/j.clnu.2016.11.007
32. Coscia A, Bardanzellu F, Caboni E, et al. When a Neonate Is Born, So Is a Microbiota. *Life (Basel).* 2021;11(2):148. doi: 10.3390/life11020148
33. de Goffau MC, Lager S, Sovio U, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature.* 2019;572(7769):329–334. doi: 10.1038/s41586-019-1451-5
34. Grönlund MM, Grześkowiak Ł, Isolauri E, et al. Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant. *Gut Microbes.* 2011;2(4):227–233. doi: 10.4161/gmic.2.4.16799
35. Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, et al. Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(4):22. doi: 10.1007/s11882-019-0851-9
36. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574(7776):117–121. doi: 10.1038/s41586-019-1560-1
37. Yang B, Chen Y, Stanton C, et al. Bifidobacterium and Lactobacillus Composition at Species Level and Gut Microbiota Diversity in Infants before 6 Weeks. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3306. doi: 10.3390/ijms20133306
38. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, et al. Ontogenesis of the Gut Microbiota Composition in Healthy, Full-Term, Vaginally Born and Breast-Fed Infants over the First 3 Years of Life: A Quantitative Bird's-Eye View. *Front Microbiol.* 2017;8:1388. doi: 10.3389/fmicb.2017.01388
39. Kim G, Bae J, Kim MJ, et al. Delayed Establishment of Gut Microbiota in Infants Delivered by Cesarean Section. *Front Microbiol.* 2020;11:2099. doi: 10.3389/fmicb.2020.02099
40. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559–566. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249
41. Sitarik AR, Havstad SL, Johnson CC, et al. Association between cesarean delivery types and obesity in preadolescence. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(10):2023–2034. doi: 10.1038/s41366-020-00663-8
42. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe.* 2015;17(6):690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004
43. Tapiainen T, Paalanne N, Tejesvi MV, et al. Maternal influence on the fetal microbiome in a population-based study of the first-pass meconium. *Pediatr Res.* 2018;84(3):371–379. doi: 10.1038/pr.2018.29
44. Le Doare K, Holder B, Bassett A, et al. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol.* 2018;9:361. doi: 10.3389/fimmu.2018.00361
45. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, et al. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients.* 2020;12(4):1039. doi: 10.3390/nu12041039
46. Eshaghi M, Bibalan MH, Rohani M, et al. Bifidobacterium obtained from mother's milk and their infant stool: A comparative genotyping and antibacterial analysis. *Microb Pathog.* 2017;111:94–98. doi: 10.1016/j.micpath.2017.08.014
47. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, et al. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol.* 2014;34(8):599–605. doi: 10.1038/jp.2014.47
48. Moossavi S, Azad MB. Origins of human milk microbiota: New evidence and arising questions. *Gut Microbes.* 2020;12(1):1667722. doi: 10.1080/19490976.2019.1667722
49. Łubiech K, Twaruzek M. Lactobacillus Bacteria in Breast Milk. *Nutrients.* 2020;12(12):3783. doi: 10.3390/nu12123783
50. Toscano M, De Grandi R, Grossi E, et al. Role of the Human Breast Milk-Associated Microbiota on the Newborns' Immune System: A Mini Review. *Front Microbiol.* 2017;8:2100. doi: 10.3389/fmicb.2017.02100
51. Soto A, Martín V, Jiménez E, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: Influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):78–88. doi: 10.1097/MPG.0000000000000347
52. Mastromarino P, Capobianco D, Miccheli A, et al. Administration of a multistrain probiotic product (VSL#3) to women in the perinatal period differentially affects breast milk beneficial microbiota in

relation to mode of delivery. *Pharmacol Res.* 2015;95–96:63–70. doi: 10.1016/j.phrs.2015.03.013

53. Abrahamsson TR, Sinkiewicz G, Jakobsson T, et al. Probiotic lactobacilli in breast milk and infant stool in relation to oral intake during the first year of life. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2009;49:349–354. doi: 10.1016/j.phrs.2015.03.013

54. Arroyo R, Martín V, Maldonado A, et al. Treatment of infectious mastitis during lactation: Antibiotics versus oral administration of lactobacilli isolated from breast milk. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1551–1558. doi: 10.1086/652763

55. Beasley SS, Saris PEJ. Nisin-producing *Lactococcus lactis* strains isolated from human milk. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70(8):5051–5053. doi: 10.1128/AEM.70.8.5051-5053.2004

56. Díaz-Ropero M, Martín R, Sierra S, et al. Two *Lactobacillus* strains, isolated from breast milk, differently modulate the immune response. *J Appl Microbiol.* 2007;102(2):337–343. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.03102.x

57. Jones KM, Power ML, Queenan JT, et al. Racial and Ethnic Disparities in Breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2015;10(4):186–196. doi: 10.1089/bfm.2014.0152

58. Azad MB, Nickel NC, Bode L, et al. Breastfeeding and the origins of health: Interdisciplinary perspectives and priorities. *Matern Child Nutr.* 2021;17(2):e13109. doi: 10.1111/mcn.13109

59. Решетник Л.А. Вскармливание детей первого года: учебное пособие. — Иркутск: ИГМУ; 2019. — 51 с. [Reshetnik LA. *Vskarmlivanie detei pervogo goda*: Tutorial. Irkutsk: Irkutsk State Medical University; 2019. 51 p. (In Russ).]

60. Lönnerdal B. Infant formula and infant nutrition: bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):712S–717S. doi: 10.3945/ajcn.113.071993

61. Almeida CC, Mendonça Pereira BF, Leandro KC, et al. Bioactive Compounds in Infant Formula and Their Effects on Infant Nutrition and Health: A Systematic Literature Review. *Int J Food Sci.* 2021;2021:8850080. doi: 10.1155/2021/8850080

62. Smilowitz JT, O'Sullivan A, Barile D, et al. The human milk metabolome reveals diverse oligosaccharide profiles. *J Nutr.* 2013;143(11):1709–1718. doi: 10.3945/jn.113.178772

63. Browne PD, Aparicio M, Alba C, et al. Human milk microbiome and maternal postnatal psychosocial distress. *Front Microbiol.* 2019;10:2333. doi: 10.3389/fmicb.2019.02333

64. Anjum J, Nazir S, Tariq M, et al. *Lactobacillus* commensals autochthonous to human milk have the hallmarks of potent probiotics. *Microbiology (Reading).* 2020;166(10):966–980. doi: 10.1099/mic.0.000966

65. Azagra-Boronat I, Tres A, Massot-Cladera M, et al. Rodríguez-Lagunas. *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Supplementation in Rats during Pregnancy and Lactation Impacts Maternal and Offspring Lipid Profile, Immune System and Microbiota. *Cells.* 2020;9(3):575. doi: 10.3390/cells9030575

66. Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):55–61. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182333f18

67. Gil-Campos M, López MÁ, Rodríguez-Benítez MV, et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 is safe and well tolerated in

infants of 1–6 months of age: A randomized controlled trial. *Pharmacol Res.* 2012;65(2):231–238. doi: 10.1016/j.phrs.2011.11.016

68. Martín R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 2003;143:754–758. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028

69. Kocabay S, Çetinkaya S. Probiotic Properties of a *Lactobacillus fermentum* Isolated from Newborn Faeces. *J Oleo Sci.* 2020;69(12):1579–1584. doi: 10.5650/jos.ess20224

70. Maldonado-Lobón JA, Gil-Campos M, Maldonado J, et al. Long-term safety of early consumption of *Lactobacillus fermentum* CECT5716: A 3-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pharmacol Res.* 2015;95–96:12–19. doi: 10.1016/j.phrs.2015.01.006

71. Pérez-Cano FJ, 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(12):996–1004. doi: 10.1016/j.imbio.2010.01.004

72. Maldonado J, Gil-Campos M, Maldonado-Lobón JA, 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(1):361. doi: 10.1186/s12887-019-1753-7

73. López-Huertas E. Safety and efficacy of human breast milk *Lactobacillus fermentum* CECT 5716. A mini-review of studies with infant formulae. *Benef Microbes.* 2015;6(2):219–224. doi: 10.3920/BM2014.0091

74. Ben XM, Li J, Feng ZT, et al. Low level of galacto-oligosaccharide in infant formula stimulates growth of intestinal *Bifidobacteria* and *Lactobacilli*. *World J Gastroenterol.* 2008;14(42):6564–6568. doi: 10.3748/wjg.14.6564

75. Fanaro S, Marten B, Bagna R, et al. Galacto-oligosaccharides are bifidogenic and safe at weaning: a double-blind randomized multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(1):82–88. doi: 10.1097/MPG.0b013e31817b6dd2

76. Olivares M, Díaz-Ropero MP, Sierra S, et al. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition.* 2007;23(3):254–260. doi: 10.1016/j.nut.2007.01.004

77. Drover JR, Hoffman DR, Castañeda YS, et al. Cognitive function in 18-month-old term infants of the DIAMOND study: a randomized, controlled clinical trial with multiple dietary levels of docosahexaenoic acid. *Early Hum Dev.* 2011;87(3):223–230. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.12.047

78. Mie A, Andersen HR, Gunnarsson S, et al. Human health implications of organic food and organic agriculture: a comprehensive review. *Environ Health.* 2017;16(1):111. doi: 10.1186/s12940-017-0315-4

79. Średnicka-Tober D, Barański M, Seal CJ, et al. Higher PUFA and n-3 PUFA, conjugated linoleic acid, α -tocopherol and iron, but lower iodine and selenium concentrations in organic milk: a systematic literature review and meta-and redundancy analyses. *Br J Nutr.* 2016;115(6):1043–1060. doi: 10.1017/S0007114516000349

80. Woods VB, Fearon AM. Dietary sources of unsaturated fatty acids for animals and their transfer into meat, milk and eggs: a review. *Livest Sci.* 2009;126(1):1–20. doi: 10.1016/j.livsci.2009.07.002