

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15179-89>

Нетрадиционные методы коррекции нарушений микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения

В.В. Баринова¹, И.О. Буштырева¹, Д.О. Иванов², Н.Б. Кузнецова³, Е.Э. Артоуз³

¹ Клиника профессора Буштыревой, Ростов-на-Дону, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Рост частоты кесарева сечения, ассоциированный с увеличением числа осложнений этой операции, беспокоит не только акушеров-гинекологов во всем мире, но и педиатров. Избыточная медикализация такого биологически естественного процесса, как роды, увеличение частоты кесарева сечения, отсутствие контакта плода с микрофлорой влагалища матери, последующие сложности в налаживании грудного вскармливания непосредственно оказывают влияние на формирование микробиоты кишечника ребенка первого года жизни. На сегодняшний день микробиом кишечника рассматривается как отдельный орган человека, определяющий предрасположенность к развитию таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность, аллергия, аутизм и даже депрессия. Корректируя микробиоту кишечника ребенка первого года жизни, можно воздействовать на риски формирования этих нозологий. На сегодняшний день предложены различные способы коррекции микробиоты кишечника детей, рожденных путем кесарева сечения. Самый простой и физиологичный способ — это налаживание длительного грудного вскармливания, поскольку именно олигосахариды грудного молока способствуют росту бифидобактерий. Перспективной представляется и пробиотическая коррекция. В обзоре представлены новые технологии восстановления микробиоты кишечника детей, рожденных путем кесарева сечения, избежавших по объективным причинам контакта с микрофлорой влагалища матери. Некоторые из этих технологий являются достаточно спорными, ряд методик, как, например, вагинальное обсеменение, представляются легко выполнимыми и перспективными. Дальнейшее их изучение на больших когортах пациентов позволит оценить их безопасность и эффективность в профилактике нарушений микробиома детей первого года жизни.

Ключевые слова: вагинальное обсеменение; микробиом кишечника; кесарево сечение; лактобактерии; естественные роды.

Как цитировать

Баринова В.В., Буштырева И.О., Иванов Д.О., Кузнецова Н.Б., Артоуз Е.Э. Нетрадиционные методы коррекции нарушений микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения // Педиатр. 2024. Т. 15. № 1. С. 79–89. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15179-89>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15179-89>

Non-traditional methods of microbiota disorders correction in children born by cesarean section

Victoria V. Barinova¹, Irina O. Bushtyрева¹, Dmitry O. Ivanov²,
Natalia B. Kuznetsova³, Ekaterina E. Artouz³

¹ Clinic of Professor Bushtyрева, Rostov-on-Don, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

The high frequency of cesarean sections, associated with an increase in the number of complications of this surgery, worries not only obstetricians and gynecologists around the world, but also pediatricians. Excessive medicalization of such a biologically natural process as childbirth, an increase in the frequency of caesarean section, the lack of contact of the fetus with the microflora of the mother's vagina, subsequent difficulties in establishing breastfeeding directly affect the formation of the intestinal microbiota of a child in the first year of life. Today, the gut microbiome is considered as a separate human organ that determines the predisposition to the development of obesity, diabetes mellitus, insulin resistance, allergies, autism and even depression. By correcting the intestinal microbiota of a child of the first year of life, it is possible to influence the risks of the formation of these diseases. The simplest and most physiological way is to establish long-term breastfeeding, since it is the oligosaccharides of the breast milk that increase the level of Bifidobacteria. Probiotic correction also seems promising. The review presents new technologies for restoring the intestinal microbiota of children born by caesarean section, who, for objective reasons, avoided contact with the mother's vaginal microflora. Some of these technologies are quite controversial, some of them, such as vaginal seeding, seem easy to implement and promising. Their further study on large cohorts of patients will make it possible to fully assess their safety and effectiveness in the prevention of microbiome disorders in children of the first year of life.

Keywords: vaginal seeding; intestinal microbiome; caesarean section; lactobacilli; vaginal delivery.

To cite this article

Barinova VV, Bushtyрева IO, Ivanov DO, Kuznetsova NB, Artouz EE. Non-traditional methods of microbiota disorders correction in children born by cesarean section. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(1):79–89. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15179-89>

Received: 21.12.2023

Accepted: 15.01.2024

Published: 29.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт человека является сложной экосистемой, на формирование которой оказывает влияние множество различных факторов: диета, состояния здоровья, особенности родоразрешения — через естественные родовые пути или кесарево сечение, и др. Микробиом кишечника состоит более чем из 35 тыс. видов различных микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибы и простейшие, однако основными представителями являются бактерии типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [44].

Новорожденные дети начинают свою жизнь с относительно простым набором микроорганизмов, населяющих их желудочно-кишечный тракт, приобретая микробиоту, схожую с микробиотой взрослого человека, в течение первых 3 лет жизни [5, 7, 43, 44].

У младенцев, появившихся на свет через естественные родовые пути, у которых не было никакой антибактериальной терапии в течение первых 3 мес. жизни, находившихся на исключительно грудном вскармливании, в составе микробиоты кишечника преобладают лактат-продуцирующие микроорганизмы, такие как лактобактерии и стрептококки, а также лактат-утилизирующие микроорганизмы, такие как представители родов *Veillonella*, *Roseburia* и *Faecalibacterium*. При этом в экспериментальных моделях доказана эффективность лактат-утилизирующих бактерий в предупреждении аллергических реакций [42].

Еще в прошлом столетии было принято считать, что матка является стерильным органом, и что плод внутриутробно развивается в абсолютно стерильных условиях. Тем не менее ряд исследований подтвердил присутствие в эндометрии в состоянии физиологической нормы представителей трех типов бактерий: *Proteobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [39]. В связи с этим можно утверждать, что кишечник плода еще внутриутробно колонизируется различными микроорганизмами матери. Кроме того, формированию микробиома кишечника новорожденного способствует контаминация микрофлорой влагалища и промежности во время естественных родов при прохождении через родовые пути матери. И именно процесс оперативного родоразрешения путем кесарева сечения может нарушить правильное формирование кишечного микробиома новорожденного.

ОСНОВНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В МИКРОБИОТЕ КИШЕЧНИКА ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ЧЕРЕЗ ЕСТЕСТВЕННЫЕ РОДОВЫЕ ПУТИ И ПУТЕМ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Множество различных внешних факторов влияет на состав и динамику микробиома на первом году жизни ребенка, при этом во многом способ появления ребенка на свет остается одним из этих важнейших факторов (см. таблицу). Микробиом кишечника детей, рожденных путем

CESAREVA сечения, значительно отличается от такового у детей, рожденных через естественные родовые пути, у которых в составе микробиома имеется более высокое процентное соотношение *Bacteroides species* и большее микробное разнообразие в целом [11, 34]. У детей, рожденных путем кесарева сечения, в составе микробиоты кишечника преобладают *Staphylococcus spp.*, что является маркером первичной контаминации микрофлорой кожи матери, а также высока доля условно-патогенных микроорганизмов — *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* и *Clostridium spp.*, кроме того, в целом снижено микробное разнообразие как последствие интраоперационной антибиотикопрофилактики до пересечения пуповины во время кесарева сечения [4, 8, 19, 23, 27, 32, 36, 37].

Такая особенность микробиома кишечника у детей, рожденных путем кесарева сечения, сохраняется как минимум до 6 мес. постнатальной жизни, даже несмотря на положительное влияние грудного вскармливания на состав микрофлоры кишечника.

Самые первые исследования в этой области показали, что состав микробиома определяется во многом способом родоразрешения, а именно контактом плода с влагалищной микрофлорой при прохождении через родовые пути, однако публикации, доказывающие это, все же ограничены: ряд исследований проводился на единичном образце кала новорожденного, собранном в раннем неональном периоде, другие исследования содержали малый размер выборки — 20–30 диад мать – новорожденный [8, 13, 14, 19, 33].

Изучение процесса трансляции материнского микробиома плоду требует обязательного попарного сравнения на уровне штаммов с помощью глубокого метагеномного исследования — секвенирования. Метагеномика изучает набор генов всех микроорганизмов, находящихся в образце среды, и позволяет определить видовое разнообразие исследуемого образца без необходимости выделения и культивирования микроорганизмов. Широкое развитие метагеномики обусловлено распространением методов секвенирования нового поколения. Они позволяют получить последовательности практически всех генов каждого микроорганизма сообщества.

Важность изучения путей формирования здорового микробиома кишечника новорожденного лежит в плоскости раннего взаимодействия иммунитета новорожденного с комменсалами в желудочно-кишечном тракте, что является абсолютно естественным механизмом обучения иммунной системы и метаболического программирования. Эпидемиологические исследования показали взаимосвязь родоразрешения путем кесарева сечения с более высоким риском ожирения, астмы, аллергических реакций и иммуно-дефицита [9, 10, 21]. При этом крайне важно не забывать, что частота кесарева сечения в некоторых странах превышает 50 %, что значительно превышает рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения 15 % для обеспечения сохранности здоровья матери и плода [2, 6, 15, 16].

Таблица. Имеющиеся литературные данные о различиях в составе микробиоты кишечника детей первого месяца жизни в зависимости от способа рождения

Table. Available literature data on differences in the composition of the intestinal microbiota of children in the first month of life depending on the method of birth

Кесарево сечение / Cesarean section	Естественные роды / Vaginal birth	Литературный источник / Source
Снижение доли <i>Bacteroidetes</i> и <i>Actinobacteria</i> , в частности <i>Bifidobacterium</i> spp. / Decrease in <i>Bacteroidetes</i> and <i>Actinobacteria</i> , particularly <i>Bifidobacterium</i> spp.	Выше представленность бактерий рода <i>Bifidobacterium</i> / Higher representation of bacteria of the genus <i>Bifidobacterium</i>	[24]
Выше доля <i>Clostridium</i> spp. / Higher proportion of <i>Clostridium</i> spp.	Ниже доля условно-патогенных и абсолютно-патогенных микроорганизмов / The proportion of opportunistic and pathogenic microorganisms is lower	[17]
Доминирование <i>Staphylococcus</i> и <i>Corynebacterium</i> в первые дни жизни / Predominance of <i>Staphylococcus</i> and <i>Corynebacterium</i> in the first days of life	Доминирование <i>Lactobacillus</i> в первые дни жизни / Predominance of <i>Lactobacillus</i> in the first days of life	[13]
Выше доля <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> и <i>Klebsiella</i> spp. / A higher proportion of <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> and <i>Klebsiella</i> spp.	Выше доля <i>Escherichia</i> , <i>Bacteroides</i> и <i>Bifidobacterium</i> spp. / A higher proportion of <i>Escherichia</i> , <i>Bacteroides</i> and <i>Bifidobacterium</i> spp.	[3, 31, 35, 41]
Меньшая относительная представленность <i>Actinobacteria</i> и <i>Bacteroidetes</i> , преобладание <i>Firmicutes</i> до 3 мес. жизни / Less relative abundance of <i>Actinobacteria</i> and <i>Bacteroidetes</i> , predominance of <i>Firmicutes</i> up to 3 months of life	<i>Bifidobacterium</i> и <i>Bacteroidetes</i> доминируют. Различия между микробиотой кишечника при кесаревом сечении и после вагинальных родов нивелируются после 6 мес. жизни / Predominance of <i>Bifidobacterium</i> and <i>Bacteroidetes</i> . Differences between the intestinal microbiota during cesarean section and after vaginal birth are leveled out after 6 months of life	[28]

СПОСОБ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ РИСКИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Роль микробиоты кишечника крайне важна именно в «обучении» иммунной системы и формировании адекватной ее реактивности. Именно микробиота кишечника со сниженным микробным разнообразием, формирование которой является следствием оперативного родоразрешения, антибактериальной терапии во время беременности или в неонатальном периоде, способствует нарушенному функционированию CD4⁺ Т-клеток, причастных к развитию аллергических реакций и атопического дерматита у детей. В этом ключе интересными представляются данные о том, что в семьях, содержащих в качестве домашних животных именно собак, а не кошек, дети значительно реже страдают аллергическими заболеваниями. Вероятно, этот факт объясняется тем, что собаки контактируют с окружающей средой несколько раз в день во время выгула, в отличие от более «домашних» кошек, и, как следствие, контакт ребенка с собакой значимо обогащает микробиоту кишечника и профилактирует аллергические реакции.

Взаимосвязь оперативного родоразрешения и аллергических реакций у детей была подтверждена в ретроспективном когортном исследовании, проведенном в США

в штате Орегон, с 2005 г. Было обследовано почти 9 тыс. детей, у которых был диагностирован аллергический риноконъюнктивит, астма, атопический дерматит или пищевая аллергия. Риск аллергического риноконъюнктивита был значительно выше у детей, рожденных путем кесарева сечения. Кесарево сечение также ассоциировалось с последующим диагнозом астмы. Дети, рожденные от повторных операций кесарева сечения, имели более высокий риск аллергического риноконъюнктивита [26].

В ретроспективном обзоре Датского национального регистра родов проанализировано состояние здоровья 2 млн детей, рожденных между 1977 и 2012 г. Дети, рожденные путем кесарева сечения, имели более высокий риск развития астмы, системных заболеваний соединительной ткани, ювенильных артритов, иммунодефицитных состояний, лейкемии, воспалительных заболеваний кишечника. Поскольку в этом обзоре не оценено влияние таких факторов, как кесарево сечение после попытки влагалищных родов и разрыв плодных оболочек до операции кесарева сечения, специфический эффект недостаточного контакта с материнской влагалищной микрофлорой изолированно проанализировать сложно [30].

Проспективные исследования доказали, что ребенок, рожденный через естественные родовые пути, контактирует с вагинальной микрофлорой матери, а дети,

рожденные путем кесарева сечения, обсеменяются в первую очередь микрофлорой кожи и микрофлорой самой операционной [13, 24]. В систематическом обзоре, оценивающем связь способа родоразрешения и биологического разнообразия и типа микрофлоры кишечника в течение первого года жизни, показано, что тип микробиома кишечника у детей, находящихся на грудном вскармливании, определяется способом родоразрешения только в первые 3 мес. жизни, и эти различия полностью исчезают после полугода жизни ребенка [28].

В небольшом исследовании у 60 случайно отобранных 7-летних детей, 31 из которых был рожден путем кесарева сечения, а 29 — через естественные родовые пути, оценивали микрофлору кишечника с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Значимо более высокий уровень клостридий (которые чаще всего относятся к патогенной микрофлоре) был обнаружен у детей, рожденных через естественные родовые пути. Никаких других различий в составе микробиома кишечника, включая бифидобактерии, которые считаются показателем «здоровой» микрофлоры кишечника, обнаружено не было [29]. При этом дети с диагностированной бронхиальной астмой имели более низкий процент клостридий в образцах кала, а здоровые дети — более высокое их процентное соотношение. И хотя авторы делают вывод, что патологическое развитие микрофлоры кишечника после кесарева сечения продолжается и после периода новорожденности, взаимосвязь между естественными родами, клостридиальной колонизацией и бронхиальной астмой остается неясной.

Что касается влияния кесарева сечения на последующий риск развития ожирения, то в систематическом обзоре и метаанализе историй болезни 163 тыс. новорожденных, которые появились на свет при оперативном родоразрешении, выявлена значительная взаимосвязь повышенного индекса массы тела у подростков, а впоследствии и развитие ожирения во взрослом периоде жизни, с оперативным родоразрешением [25].

Одним из способов снизить частоту основных неинфекционных заболеваний XXI в. (ожирения, сахарного диабета, гипертонии, аллергии) безусловно является снижение частоты кесарева сечения во всем мире. Однако этот способ требует изменения подхода к перинатальной медицине в целом, обучению персонала мануальным на-выкам ведения родов, и в целом является более длительным и торpidным.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДИКИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МАТЕРИНСКОЙ МИКРОБИОМЫ НОВОРОЖДЕННОМУ

С целью добиться максимального соответствия микробиомы кишечника новорожденного ребенка после кесарева сечения наиболее физиологичным параметрам, соответствующим детям, рожденным через естественные родовые пути, разработано много неоднозначных

методик. Достаточно интересными и спорными предстают способы трансплантации микробиома кишечника, в том числе, например, трансплантация материнского кала новорожденному после оперативного родоразрешения [20]. Так, 7 беременным женщинам за 3 нед. до планируемого кесарева сечения брали образцы кала, которые затем в постнатальном периоде в виде раствора вводили новорожденным. Состав микробиома кишечника таких детей по своему составу значительно отличался от микробиома кишечника детей, которые также родились путем кесарева сечения, но которым не проводилось трансплантации кала, и в то же время практически не отличался от микробиома детей, рожденных естественным путем. Безопасность этой методики вызывает сомнения, поскольку полностью исключить наличие патогенной микрофлоры в микробиоте кишечника матери невозможно, а спровоцировать развитие острой кишечной инфекции у новорожденного ребенка с незрелой иммунной системой не составляет труда.

Представляет интерес научный труд, в котором исследователи попытались добиться максимального соответствия микробиома кишечника детей, рожденных путем кесарева сечения, микробиому детей, при естественном рождении. Исследователи предложили вводить постнатально 3 мл вагинального секрета младенцам сразу после кесарева сечения. Однако через 1 мес. и через 3 мес. постнатальной жизни не было обнаружено каких-либо отличий между группами исследуемых новорожденных. В обеих группах (кесарево сечение с вагинальным обсеменением постнатально и без него) отмечалось сниженное количество бактерий типа *Bacteroidetes* [40].

Перспективным, но в то же время и чрезвычайно дискутируемым, представляется метод «вагинального обсеменения» или «вагинального микробного переноса». Суть метода заключается в установке во влагалище женщины стерильного марлевого тампона за некоторое время до планового кесарева сечения с последующей обработкой этим тампоном кожи и слизистых новорожденного. При этом обязательными условиями, обеспечивающими безопасность данной методики, были отрицательный тест на В-гемолитический стрептококк, отрицательные анализы на заболевания, передающиеся половым путем (гонорея, хламидиоз, трихомониаз), а также показатели pH-метрии влагалища в диапазоне до 4,5. После кесарева сечения тампоном обрабатываются в первую очередь ротовое отверстие, нос и кожные покровы новорожденного. Таким образом, происходит имитация обсеменения кожных покровов и слизистых оболочек новорожденного влагалищной микрофлорой матери. В эпоху расцвета минимально интervенционного акушерства, ориентированного на полное отсутствие акушерской агрессии и приближенность к физиологичному естественному родоразрешению, включающего в себя такие перинатальные технологии, как отсроченное пересечение пуповины, раннее прикладывание к груди матери,

контакт «кожа к коже» с первых минут жизни с матерью и отцом ребенка и технологии кесарева сечения претерпевают изменения. Имитация биомеханизма родов при извлечении плода во время кесарева сечения, «медленное» кесарево сечение с возможностью проведения потуг роженицей дополняются и поиском путей «возмещения» материнской влагалищной микрофлоры для новорожденного во время оперативного родоразрешения.

Однако на сегодняшний день ни одни клинические рекомендации в мире не советуют методику вагинального обсеменения, поскольку эффективность методики не доказана на больших когортах пациентов. Например, Американское общество акушеров-гинекологов (ACOG) не рекомендует и не поддерживает рутинное проведение вагинального обсеменения, за исключением случаев проводимых клинических исследований и одобрения локальным этическим комитетом [38].

В 2016 г. проведено пилотное исследование по оценке эффективности вагинального обсеменения: обследованы 18 пар мать – новорожденный, из которых 7 были рождены через естественные родовые пути, 11 — путем планового кесарева сечения, 4 из которых было проведено вагинальное обсеменение [12]. Исследование показало, что в течение первой недели жизни состав микробиома различных биотопов детей, рожденных через естественные родовые пути, и детей, которым проводилось вагинальное обсеменение, был практически идентичным. Так, например, в течение первых 2 нед. жизни микробиом области анального отверстия у обеих групп был представлен *Lactobacillus*, затем постепенно сменялся на *Bacteroidetes*, чего нельзя сказать о детях, рожденных путем кесарева сечения при отсутствии вагинального обсеменения. У них в составе микробиоты кишечника сначала доминировали *Streptococcus* spp., являющиеся представителями кожного микробиома, а затем присоединялись представители условно-патогенной микробиоты — *Clostridia* spp. и *Klebsiella* spp. [12].

Эффективность вагинального обсеменения оценена в рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в 2021 г. [35]. Было доказано, что способ рождения значительно модулировал развитие микробиома кишечника и кожи младенцев, вагинальное обсеменение корректировало траекторию развития микробиоты новорожденных после кесарева сечения, частично приближая микробиом различных локусов к микробиому детей, рожденным через естественные родовые пути. Известно, что *Bacteroides* и *Parabacteroides*, распространенные кишечно-ассоциированные роды, ассоциированы с естественными влагалищными родами. В исследовании показано, что именно вагинальное обсеменение помогает восстановить доминирование этих родов в составе кишечной микробиоты новорожденных [35].

Изучалось также и влияние вагинального обсеменения на последующий риск развития аллергии и ожирения у детей. Было исследовано 117 новорожденных.

Общий риск аллергических реакций был ниже в группе детей, которым во время кесарева сечения проводилось вагинальное обсеменение. У младенцев из этой группы относительное содержание родов *Lactobacillus* и *Bacteroides* в микробиоте кишечника было незначительно повышенено при рождении и в 6 мес. жизни, а риск избыточной массы тела и ожирения был ниже в 6 мес. (0 из 57 детей и 6 из 59 детей соответственно; относительный риск 0,03 [95 % доверительный интервал 0,00–0,57]; $p = 0,03$), однако в дальнейшем этих различий обнаружено не было. Другие отсроченные исходы не отличались между группами. О нежелательных явлениях, ассоциированных с выполнением вагинального обсеменения, не сообщалось [22].

Однако описан и случай ранней неонатальной острой герпетической инфекции у новорожденного после выполнения вагинального обсеменения от матери, вероятно инфицированной вирусом простого герпеса [18]. Хотя избежать неонатального заражения зачастую невозможно и при естественных родах. В связи с этим для обеспечения безопасности этой манипуляции разработана методика ее выполнения, включающая обязательное дообследование матери. Накануне планового кесарева сечения пациентке измеряют pH влагалища с помощью тест полосок. Выполняют экспресс-тест на В-гемолитический стрептококк. Предварительно женщина обследуется в условиях женской консультации. Необходимо исключить наличие абсолютных патогенов в отделяемом из влагалища: хламидий, трихомонад, гонококков и микоплазм. При значениях pH-теста менее 4,5, отрицательном teste на В-гемолитический стрептококк во влагалище устанавливают стерильный марлевый тампон, пропитанный стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида. Сразу перед кесаревым сечением тампон извлекают из влагалища, помещают в стерильную емкость и хранят при комнатной температуре. Как только новорожденного помещают на неонатальный столик для осмотра неонатологом после родов, в течение первой минуты после рождения марлевым тампоном обрабатывают сначала губы, затем лицо, грудь, руки, ноги, спину, гениталии и область анального отверстия. Обработка занимает около 15–20 с [38].

Существует мнение, что влияние кесарева сечения на микробиоту новорожденного и развитие соматической патологии в последующем несколько переоценено [1]. На сегодняшний день не существует исследований, которые бы четко указывали на прямую связь между кесаревым сечением и бронхиальной астмой, ожирением, диабетом, в которых бы исключались другие факторы, способствующие развитию этих заболеваний. До сих пор точно не ясно, действительно ли риск связан с самим кесаревым сечением, основными медицинскими показаниями со стороны матери или плода, которые привели к операции, или другими сопутствующими процессами, которые сопровождают либо операцию, либо ее основную медицинскую причину. На протяжении

постнатальной жизни более значимые факторы способны влиять на формирование микробиоты кишечника ребенка, а именно тип питания, принятый в конкретной семье, наличие домашних животных, место рождения — домашние роды или госпитальные, срок родов — преждевременные или срочные, география проживания, тип вскармливания постнатально — грудное или искусственное и др. [1].

Концепция «первых 1000 дней жизни» человека, определяющих во многом здоровье на многие последующие годы и склонность к тем или иным заболеваниям, ставит перед врачебным сообществом глобальную задачу откорректировать даже минимальные отклонения от нормы в детском возрасте. Поскольку в настоящий момент микробиом человека рассматривается по сути как целый отдельный орган, своевременная коррекция нарушений состава микробиоты способна профилактировать развитие заболеваний в будущем. Поиск простых и надежных способов приблизить микробиоту кишечника новорожденного к максимально физиологичным параметрам — задача современных неонатологов и педиатров.

Так, вероятно, вагинальное обсеменение представляется физиологичным и безопасным способом восстановления микрофлоры кишечника у детей, рожденных путем кесарева сечения, но при этом требует дальнейшего изучения на больших выборках новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научные данные последних лет свидетельствуют о том, что микробиом человека играет важную роль в формировании предрасположенности к различным заболеваниям. Внешние воздействия на микробиом меняют не только состав микробного профиля, но и, в конечном итоге, модулируют траекторию заболеваемости человека. Эти внешние воздействия начинаются еще с периода внутриутробного развития ребенка, поскольку при беременности состояние микробиоты влагалища, желудочно-кишечного тракта, ротовой полости матери во многом определяет исход беременности и родов. Первое массивное столкновение ребенка с микробным окружающим миром происходит именно в момент рождения, способ которого формирует первый контакт либо с вагинальной микробиотой матери при естественных родах, либо с микробиотой кожи при кесаревом сечении.

На сегодняшний день известно о четырех фазах развития микробиома кишечника ребенка: первая — от рождения и до 2 нед. жизни, характеризуется наличием *Streptococcus*, *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*, с преобладанием тех или иных родов в зависимости именно от способа родоразрешения; вторая — от 2 нед. жизни до момента введения прикорма, нарастает количество *Bacteroides*; третья — до момента завершения грудного вскармливания, наряду с ростом *Bacteroides* увеличивается и рост анаэробных

граммоположительных кокков; четвертая фаза характеризуется формированием «взрослого» типа микробиома кишечника и совпадает с завершением грудного вскармливания. Внешние врачебные интервенции именно на первом этапе формирования микробиома ребенка способны модулировать и становление микробиоты на остальных этапах. Некоторые из этих способов могут казаться достаточно сомнительными, как, например, трансплантация материнской микробиоты кишечника ее же ребенку путем приготовления собственных пробиотических штаммов или пероральное введение ребенку вагинального секрета матери.

Метод вагинального обсеменения сегодня является одним из самых изученных альтернативных способов восстановления микробиома новорожденного после кесарева сечения, хотя и представляется достаточно спорным и не всегда абсолютно безопасным. Вероятно, этот способ может быть перспективным вспомогательным методом воздействия на микробный мир новорожденного в группах риска нарушения формирования микробиоты у младенцев, например, от матерей с гестационным сахарным диабетом, ожирением, при индуцированных преждевременных родах по медицинским показаниям путем кесарева сечения.

Однако дальнейшее изучение методики вагинального обсеменения возможно позволит поставить этот метод в один ряд с другими современными перинатальными технологиями, приближающими кесарево сечение к естественным родам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aagaard K.M. Mode of delivery and pondering potential sources of the neonatal microbiome // *EBioMedicine*. 2020. Vol. 51. P. 102554. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.015
2. Appropriate technology for birth // *Lancet*. 1985. Vol. 2, N. 8452. P. 436–437.
3. Azad M., Konya T., Persaud R., et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: A prospective cohort study // *Br J Obstet Gynaecol*. 2016. Vol. 123, N. 6. P. 983–993. doi: 10.1111/1471-0528.13601
4. Azad M., Owora A. Is early-life antibiotic exposure associated with obesity in children? // *JAMA Netw Open*. 2020. Vol. 3, N. 1. P. e1919694. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.19694
5. 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. Vol. 17, N. 5. P. 690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004
6. Barber E.L. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate // *Obstet Gynecol*. 2011. Vol. 118, N. 1. P. 29–38. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821e5f65
7. Bokulich N.A., Chung J., Battaglia T., et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life // *Sci Transl Med*. 2016. Vol. 8, N. 343. P. 343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121
8. Brumbaugh D.E., Arruda J., Robbins K., et al. Mode of delivery determines neonatal pharyngeal bacterial composition and early intestinal colonization // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016. Vol. 63, N. 3. P. 320–328. doi: 10.1097/MPG.0000000000001124
9. Cardwell C.R., Stene L.C., Joner G., et al. Cesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a metaanalysis of observational studies // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51, N. 5. P. 726–735. doi: 10.1007/s00125-008-0941-z
10. Decker E., Engelmann G., Findeisen A., et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children // *Pediatrics*. 2010. Vol. 125, N. 6. P. e1433–e1440. doi: 10.1542/peds.2009-2260
11. Dominguez-Bello M.G., Godoy-Vitorino F., Knight R., Blaser M.J. Role of the microbiome in human development // *Gut*. 2019. Vol. 68, N. 6. P. 1108–1114. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317503
12. Dominguez-Bello M.G., De Jesus-Laboy K.M., Shen N., et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer // *Nat Med*. 2016. Vol. 22, N. 3. P. 250–253. doi: 10.1038/nm.4039
13. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., 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 USA*. 2010. Vol. 107, N. 26. P. 11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107
14. Ferretti P., Pasolli E., Tett A., et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome // *Cell Host Microbe*. 2018. Vol. 24, N. 1. P. 133–145.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.06.005
15. Finger C. Caesarean section rates skyrocket in Brazil. Many women are opting for caesareans in the belief that it is a practical solution // *Lancet*. 2003. Vol. 362, N. 9384. P. 628. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14204-3
16. Gibbons L., Belizan J.M., Lauer J.A., et al. The global numbers and costs of additionally needed and unnecessary caesarean sections performed per year: overuse as a barrier to universal coverage. World Health Report. 2010. Background Paper No. 30.
17. Hesla H.M., Stenius F., Jäderlund L., et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort // *FEMS Microbiol Ecol*. 2014. Vol. 90, N. 3. P. 791–801. doi: 10.1111/1574-6941.12434.
18. Huynh J., Palasanthiran P., McMullan B. Potential transmission of herpes simplex virus via vaginal seeding // *Pediatr Infect Dis J*. 2018. Vol. 37, N. 11. P. e278. doi: 10.1097/INF.0000000000001965
19. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section // *Gut*. 2014. Vol. 63, N. 4. P. 559–566. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249
20. Korpela K., Helve O., Kolho K.L., et al. Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: a proof-of-concept study // *Cell*. 2020. Vol. 183, N. 2. P. 324–334.e5. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.047
21. Kuhle S., Tong O.S., Woolcott C.G. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis // *Obes Rev*. 2015. Vol. 16, N. 4. P. 295–303. doi: 10.1111/obr.12267
22. Liu Y., Li H.T., Zhou S.J., et al. Effects of vaginal seeding on gut microbiota, body mass index, and allergy risks in infants born through cesarean delivery: a randomized clinical trial // *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023. Vol. 5, N. 1. P. 100793. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100793
23. Madan, J.C., Hoen, A.G., Lundgren, S.N., et al. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants // *JAMA Pediatr*. 2016. Vol. 170, N. 3. P. 212–219. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3732
24. Makino H., Kushiro A., Ishikawa E., et al. Mother-To-Infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota // *PLoS One* 2013. Vol. 8, N. 11. P. e78331. doi: 10.1371/journal.pone.0078331
25. Darmasseelane K., Hyde M.J., Santhakumaran S., et al. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N. 2. P. e87896. doi: 10.1371/journal.pone.0087896
26. Renz-Polster H., David M.R., Buist A.S., et al. Cesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood // *Clin Exp Allergy*. 2005. Vol. 35, N. 11. P. 1466–1472. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02356.x
27. Reyman M., van Houten M.A., van Baarle D., et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life // *Nat Commun*. 2019. Vol. 10, N. 1. P. 4997. doi: 10.1038/s41467-019-13014-7
28. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review // *BMC Gastroenterol*. 2016. Vol. 16, N. 1. P. 86. doi: 10.1186/s12876-016-0498-0
29. Salminen S., Gibson G.R., McCartney A.L., Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children // *Gut*. 2004. Vol. 53, N. 9. P. 1388–1389. doi: 10.1136/gut.2004.041640
30. Sevelsted A., Stokholm J., Bonnelykke K., Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders // *Pediatrics*. 2015. Vol. 135, P. e92–e98. doi: 10.1542/peds.2014-0596

- 31.** Browne H.P., Shao Y., Lawley T.D. Mother-infant transmission of human microbiota // *Curr Opin Microbiol.* 2022. Vol. 69. P. 102173. doi: 10.1016/j.mib.2022.102173
- 32.** Shao Y., Forster S.C., Tsakiki E., et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth // *Nature.* 2019. Vol. 574. P. 117–121.
- 33.** Shi Y.C., Guo H., Chen J., et al. Initial meconium microbiome in Chinese neonates delivered naturally or by cesarean section // *Sci Rep.* 2018. Vol. 8, N. 1. P. 3255. doi: 10.1038/s41598-018-21657-7
- 34.** Shin H., Pei Z., Martinez K.A., et al. The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes // *Microbiome* 2015. Vol. 3. P. 59. doi: 10.1186/s40168-015-0126-1 [published erratum appears in *Microbiome* 2016. Vol. 4:4].
- 35.** Song S.J., Wang J., Martino C., et al. Naturalization of the microbiota developmental trajectory of Cesarean-born neonates after vaginal seeding // *Med.* 2021. Vol. 2, N. 8. P. 951–964.e5. doi: 10.1016/j.medj.2021.05.003
- 36.** Sordillo J.E., Zhou Y., McGeachie M.J., et al. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3–6 months: findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART) // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 139, N. 2. P. 482–491.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.045
- 37.** Stewart C.J., Ajami N.J., O'Brien J.L., et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study // *Nature.* 2018. Vol. 562, N. 7728. P. 583–588. doi: 10.1038/s41586-018-0617-x
- 38.** ACOG. Vaginal Seeding. Режим доступа: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/11/vaginal-seeding> (дата обращения 09.02.2024).
- 39.** Verstraelen H., Vilchez-Vargas R., Desimpel F., et al. Characterization of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of V1-2 region of the 16S rRNA gene // *Peer J.* 2016. Vol. 4. P. e1602. doi: 10.7717/peerj
- 40.** Wilson B.C., Butler É.M., Grigg C.P., et al. Oral administration of maternal vaginal microbes at birth to restore gut microbiome development in infants born by caesarean section: A pilot randomised placebo-controlled trial // *EBioMedicine.* 2021. Vol. 69. P. 103443. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103443
- 41.** Butler É.M., Chiavaroli V., Derraik J.G.B., et al. Maternal bacteria to correct abnormal gut microbiota in babies born by C-section // *Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 99, N. 30. P. e21315. doi: 10.1097/MD.00000000000021315
- 42.** Yasmin F., Tun H.M., Konya T.B., et al. Cesarean section, formula feeding, and infant antibiotic exposure: separate and combined impacts on gut microbial changes in later infancy // *Front Pediatr.* 2017. Vol. 5. P. 200. doi: 10.3389/fped.2017.00200
- 43.** Yassour M., Vatanen T., Siljander H., et al; DIABIMMUNE Study Group. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability // *Sci Transl Med.* 2016. Vol. 8, N. 343. P. 343ra81. doi: 10.1126/scitranslmed.aad0917
- 44.** Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J., et al. Human gut microbiome viewed across age and geography // *Nature.* 2012. Vol. 486, N. 7402. P. 222–227. doi: 10.1038/nature11053

REFERENCES

1. Aagaard KM. Mode of delivery and pondering potential sources of the neonatal microbiome. *EBioMedicine.* 2020;51:102554. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.015
2. Appropriate technology for birth. *Lancet.* 1985;2(8452):436–437.
3. Azad M, Konya T, Persaud R, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: A prospective cohort study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2016;123(6):983–993. doi: 10.1111/1471-0528.13601
4. Azad M, Owora A. Is early-life antibiotic exposure associated with obesity in children? *JAMA Netw Open.* 2020;3(1):e1919694. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.19694
5. 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(5):690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004
6. Barber EL. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):29–38. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821e5f6
7. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121
8. Brumbaugh DE, Arruda J, Robbins K, et al. Mode of delivery determines neonatal pharyngeal bacterial composition and early intestinal colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(3):320–328. doi: 10.1097/MPG.0000000000001124
9. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a metaanalysis of observational studies. *Diabetologia.* 2008;51(5):726–735. doi: 10.1007/s00125-008-0941-z
10. Decker E, Engelmann G, Findeisen A, et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics.* 2010;125(6):e1433–e1440. doi: 10.1542/peds.2009-2260
11. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut.* 2019;68(6):1108–1114. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317503
12. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med.* 2016;22(3):250–253. doi: 10.1038/nm.4039
13. 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 USA.* 2010;107(26):11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107
14. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing in-

- fant gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2018;24(1):133–145.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.06.005
- 15.** Finger C. Caesarean section rates skyrocket in Brazil. Many women are opting for caesareans in the belief that it is a practical solution. *Lancet.* 2003;362(9384):628. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14204-3
- 16.** Gibbons L, Belizan JM, Lauer JA, et al. The global numbers and costs of additionally needed and unnecessary caesarean sections performed per year: overuse as a barrier to universal coverage. World Health Report. 2010. Background Paper No. 30.
- 17.** Hesla HM, Stenius F, Jäderlund L, et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort. *FEMS Microbiol Ecol.* 2014;90(3):791–801. doi: 10.1111/1574-6941.12434
- 18.** Huynh J, Palasanthiran P, McMullan B. Potential transmission of herpes simplex virus via vaginal seeding. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(11):e278. doi: 10.1097/INF.0000000000001965
- 19.** Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559–566. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249
- 20.** Korpela K, Helve O, Kolho KL, et al. Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: a proof-of-concept study. *Cell.* 2020;183(2):324–334.e5. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.047
- 21.** Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(4):295–303. doi: 10.1111/obr.12267
- 22.** Liu Y, Li HT, Zhou SJ, et al. Effects of vaginal seeding on gut microbiota, body mass index, and allergy risks in infants born through cesarean delivery: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(1):100793. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100793
- 23.** Madan JC, Hoen AG, Lundgren SN, et al. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants. *JAMA Pediatr.* 2016;170(3):212–219. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3732
- 24.** Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Mother-To-Infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One.* 2013;8(11):e78331. doi: 10.1371/journal.pone.0078331
- 25.** Darmassselane K, Hyde MJ, Santhakumaran S, et al. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):e87896. doi: 10.1371/journal.pone.0087896
- 26.** Renz-Polster H, David MR, Buist AS, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(11):1466–1472. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02356.x
- 27.** Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun.* 2019;10(1):4997. doi: 10.1038/s41467-019-13014-7
- 28.** Rutaisire 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. doi: 10.1186/s12876-016-0498-0
- 29.** Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut.* 2004;53(9):1388–1389. doi: 10.1136/gut.2004.041640
- 30.** Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics.* 2015;135:e92–e98. doi: 10.1542/peds.2014-0596
- 31.** Browne HP, Shao Y, Lawley TD. Mother-infant transmission of human microbiota. *Curr Opin Microbiol.* 2022;69:102173. doi: 10.1016/j.mib.2022.102173
- 32.** Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574:117–121.
- 33.** Shi YC, Guo H, Chen J, et al. Initial meconium microbiome in Chinese neonates delivered naturally or by cesarean section. *Sci Rep.* 2018;8(1):3255. doi: 10.1038/s41598-018-21657-7
- 34.** Shin H, Pei Z, Martinez KA 2nd, et al. The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes. *Microbiome.* 2015;3:59. doi: 10.1186/s40168-015-0126-1 [published erratum appears in Microbiome 2016;4:4].
- 35.** Song SJ, Wang J, Martino C, et al. Naturalization of the microbiota developmental trajectory of Cesarean-born neonates after vaginal seeding. *Med.* 2021;2(8):951–964.e5. doi: 10.1016/j.medj.2021.05.003
- 36.** Sordillo JE, Zhou Y, McGechie MJ, et al. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3–6 months: findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART). *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):482–491.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.045
- 37.** Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* 2018;562(7728):583–588. doi: 10.1038/s41586-018-0617-x
- 38.** ACOG. Vaginal Seeding. Режим доступа: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/11/vaginal-seeding> дата обращения 09.02.2024.
- 39.** Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, et al. Characterization of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of V1-2 region of the 16S rRNA gene. *Peer J.* 2016;4:e1602. doi: 10.7717/peerj
- 40.** Wilson BC, Butler ÉM, Grigg CP, et al. Oral administration of maternal vaginal microbes at birth to restore gut microbiome development in infants born by caesarean section: A pilot randomised placebo-controlled trial. *EBioMedicine.* 2021;69:103443. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103443
- 41.** Butler ÉM, Chiavaroli V, Derraik JGB, et al. Maternal bacteria to correct abnormal gut microbiota in babies born by C-section. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(30):e21315. doi: 10.1097/MD.00000000000021315
- 42.** Yasmin F, Tun HM, Konya TB, et al. Cesarean section, formula feeding, and infant antibiotic exposure: separate and combined impacts on gut microbial changes in later infancy. *Front Pediatr.* 2017;5:200. doi: 10.3389/fped.2017.00200
- 43.** Yassour M, Vatanen T, Siljander H, et al; DIABIMMUNE Study Group (2016). Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343ra81. doi: 10.1126/scitranslmed.aad0917
- 44.** Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222–227. doi: 10.1038/nature11053

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Владиславовна Баринова**, канд. мед. наук, врач-акушер-гинеколог, заместитель директора по развитию, ООО «Клиника профессора Буштыревой»; адрес: Россия, 344000, Ростов-на-Дону, пер. Соборный, д. 58/7; ORCID: 0000-0002-8584-7096; WoS Researcher ID: AAH-3314-2019; Scopus Author ID: 2578513; eLibrary SPIN: 5068-0680; e-mail: victoria-barinova@yandex.ru

Ирина Олеговна Буштырева, д-р мед. наук, профессор, директор, ООО «Клиника профессора Буштыревой», Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-9296-2271; eLibrary SPIN: 5009-1565; e-mail: kio4@mail.ru

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Наталья Борисовна Кузнецова, д-р мед. наук, профессор, Центр симуляционного обучения, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; главный врач, ООО «Клиника профессора Буштыревой», Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-0342-8745; eLibrary SPIN: 1804-5398; e-mail: lauranb@inbox.ru

Екатерина Эдуардовна Артоуз, студентка 5-го курса лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: artouz-ekaterina@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Victoria V. Barinova, PhD, MD, obstetrician-gynecologist, Deputy Director for Development, LLC "Clinic of Professor Bushtyreva"; address: 58/7, Sobornyi lane, 344000, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0002-8584-7096; WoS Researcher ID: 3314-2019; Scopus Author ID: 2578513; eLibrary SPIN: 5068-0680; e-mail: victoria-barinova@yandex.ru

Irina O. Bushtyreva, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Director, LLC "Clinic of Professor Bushtyreva", Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0001-9296-2271; eLibrary SPIN: 5009-1565; e-mail: kio4@mail.ru

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Natalia B. Kuznetsova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Simulation Training Center, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia; Chief physician, LLC "Clinic of Professor Bushtyreva", Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0002-0342-8745; eLibrary SPIN: 1804-5398; e-mail: lauranb@inbox.ru

Ekaterina E. Artouz, 5th year Student of the Faculty of Preventive Medicine, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: artouz-ekaterina@rambler.ru