

И.А. Беляева<sup>1, 2, 3</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, Е.П. Бомбардинова<sup>1</sup>, Р.А. Шукенбаева<sup>2</sup>, Т.В. Турти<sup>1, 2, 4</sup><sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

# Введение прикорма: «окно возможностей» формирования кишечной микробиоты и модулирования иммунных реакций

## Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом пренатальной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOU ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-неонатолог ГБУЗ МДКБ ДЗМ

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (905) 728-58-02, e-mail: irinane@mail.ru

Статья поступила: 29.10.2023, принята к печати: 18.12.2023

В обзоре обобщены сведения об этапах формирования кишечной микробиоты у ребенка первого года жизни и становлении иммунных реакций, сопровождающих эти этапы. Показана определяющая роль грудного вскармливания в формировании оптимальной микробиоты и сопряженных с этим процессом иммунных реакций в первом полугодии жизни. Обоснована биологическая целесообразность введения прикорма на этапе второго «окна возможностей» — начиная с 4–6 мес, а также роль продуктов прикорма (в том числе злакового) в становлении микробиоты взрослого типа.

**Ключевые слова:** дети, грудное вскармливание, прикорм, кишечная микробиота, иммунитет, злаковый прикорм

**Для цитирования:** Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П., Шукенбаева Р.А., Турти Т.В. Введение прикорма: «окно возможностей» формирования кишечной микробиоты и модулирования иммунных реакций. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(6):506–512. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2663>

Всему свое время, и время всякой вещи под небом:  
время рождаться, и время умирать;  
время насаждать, и время вырывать посаженное...  
Экклезиаст, 3, 1-2

## ВВЕДЕНИЕ. ЗНАЧЕНИЕ ЭВОЛЮЦИОННОЙ РОЛИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА

Кишечная микробиота — это основная часть микробиоценоза человеческого организма; она является важнейшим эволюционно сложившимся фактором адапта-

ции *Homo Sapiens* к меняющимся условиям внешней среды [1–3]. В последние десятилетия расшифрована важная роль микробов-симбионтов в формировании не только иммунной защиты макроорганизма, но и в профилактике многих хронических нарушений здоровья, включая эндокринную, сердечно-сосудистую и онкологическую патологии [4–6]. Таким образом, поддержка формирования оптимальной по составу кишечной микробиоты ребенка — это одна из актуальных задач педиатрии.

Irina A. Belyaeva<sup>1, 2, 3</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Elena P. Bombardirova<sup>1</sup>, Regina A. Shukenbayeva<sup>2</sup>, Tatyana V. Turti<sup>1, 2, 4</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

## Supplemental Feeding Implementation: Window of Opportunities for the Intestinal Microbiota Development and Immune Responses Modulation

This review summarizes stages of intestinal microbiota development in infant and immune responses modulation associated to these stages. The leading role of breastfeeding in the optimal microbiota and associated immune responses development during the first half of child's life is presented. The biological feasibility of supplemental feeding implementation at the second window of opportunity (4–6 months) is justified, as well as role of supplementation products (including cereal) in adult microbiota development.

**Keywords:** children, breastfeeding, supplemental feeding, intestinal microbiota, immunity, cereal supplemental feeding

**For citation:** Belyaeva Irina A., Namazova-Baranova Leyla S., Bombardirova Elena P., Shukenbayeva Regina A., Turti Tatyana V. Supplemental Feeding Implementation: Window of Opportunities for the Intestinal Microbiota Development and Immune Responses Modulation. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):506–512. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2663>

## СИНХРОННОСТЬ ЭТАПОВ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОГО СТАНОВЛЕНИЯ МИКРОБИОТЫ И ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ

Этапы формирования кишечной микробиоты на протяжении первых лет жизни ребенка во многом совпадают с этапами становления иммунной системы [7]. Поскольку «стартовую» микробиоту ребенок получает от матери, на ее количественный и качественный состав влияют особенности состояния здоровья и диеты женщины еще в прекоцепционном периоде. Поэтому именно в этот период наиболее значимо влияние на состав микробиоты особенностей течения беременности и питания самой беременной женщины [8–10]. В сравнительном исследовании был изучен состав кишечной микробиоты младенцев в возрасте 1 и 6 мес, рожденных женщинами с повышенным до наступления беременности индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  и женщинами, ИМТ которых был  $< 25$ . У детей матерей с повышенным ИМТ в составе микробиоты выявлены достоверно более высокие уровни микробов родов *Bacteroides*, *Clostridium* и *Staphylococcus* при снижении представителей рода *Bifidobacterium* [11].

С наступлением беременности микробиом женщины претерпевает изменения: так, в лонгитюдном исследовании «случай – контроль» было установлено, что в микробиоте влагалища здоровых женщин при наступлении нормальной беременности увеличивалось содержание *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*; в то время как некоторые другие таксоны (*Prevotella*, *Gardnerella*, *Ruminococcaceae*) встречались реже [12]. Было также отмечено, что в течение физиологической беременности относительная численность *Lactobacillus* spp. увеличивается, а строго анаэробных видов уменьшается; причем типы влагалищного сообщества не различались у женщин, родивших в срок и преждевременно [13].

Если беременная вынужденно получает антибактериальную терапию, это негативно отражается на составе и ее микробиоты, и микробиоты ребенка после вагинальных родов [14–16]. В систематическом обзоре проанализировано 24 исследования: в большинстве публикаций отмечено снижение микробного разнообразия в кишечной микробиоте у детей, рожденных женщинами, получавшими антибактериальную терапию во время родов, в сравнении с младенцами матерей, не получавших такого лечения [14]. Помимо этого, влияющие интранатально воздействия антибиотиков проявились в снижении в микробиоте уровней бактероидов и бифидобактерий при увеличении количества протеобактерий, причем наиболее отчетливо указанные изменения проявились у доношенных детей при вагинальных родах [14]. В сравнительном когортном исследовании оценивали кишечную микробиоту у детей, рожденных матерями, получившими интранатально ампициллин с целью профилактики стрептококковой инфекции, и у детей контрольной группы [15]. Наиболее заметные отличия состава микробиоты были отмечены у новорожденных на грудном вскармливании, они заключались в более высоком относительном содержании *Enterobacteriaceae* и в более низком бактериальном разнообразии в сравнении с детьми контрольной группы и младенцами на смешанном вскармливании. Уровень бифидобактерий был снижен у всех младенцев у матерей, получивших антибиотик, независимо от характера вскармливания, но к 30-му дню жизни популяция бифидобактерий у этих детей восстанавливалась [15]. Еще в одном систематическом обзоре, включившем 17 наблюдательных и 13 рандомизированных контролируемых исследований, указано на противоречивые результаты работ, посвященных влиянию

антибактериальной терапии в родах [16]. Тем не менее, в 7 наблюдательных исследованиях были выявлены изменения микробиома младенца при интранатальной профилактике антибиотиком у матерей с колонизацией стрептококком группы В [16]. Микробиота влагалища матери опосредованно влияет на развитие иммунитета внутриутробного ребенка: так, уровень интерлейкина (IL) 12 и экспрессия генов на CD4<sup>+</sup> Т-клетках в пуповинной крови новорожденных, вагинальная микробиота матерей которых не была колонизирована лактобактериями, отличались от указанных параметров у детей, чьи матери имели достаточный уровень этих важных симбионтов [17], но механизмы реагирования внутриутробного ребенка на клеточный состав и метаболиты микробиоты матери остаются неясными [17].

В экспериментальном исследовании установлено, что бактериальная колонизация стерильных беременных мышей изменяет экспрессию генов у их плодов и способствует созреванию иммунных клеток кишечника посредством бактериальных метаболитов [18]. В другом экспериментальном исследовании выявлено, что стресс во время беременности у приматов нарушает формирование микробиоты их новорожденных — в ее составе снижаются уровни бифидо- и лактобактерий в сравнении с таковыми у новорожденных от беременных самок, не испытывавших стресса [19].

Этапное развитие иммунной системы внутриутробного ребенка происходит в соответствии с генетической программой формирования ее врожденных и адаптивных составляющих под влиянием материнских и экзогенных антигенов [20, 21], при этом роль материнской микробиоты в созревании иммунитета внутриутробного ребенка остается практически неизученной. В то же время, несмотря на антенатальное обнаружение фрагментов микроорганизмов в плаценте и околоплодных водах, начало микробной колонизации кишечника младенца принято относить к интра- и постнатальным периодам [22, 23]. Как известно, особенности количественного и качественного состава «стартовой» кишечной микробиоты ребенка, в том числе практически здорового, зависят от способа родоразрешения и срока гестации [24–26]. С первых суток жизни основным фактором, определяющим формирование кишечной микробиоты, становится характер вскармливания [27], и значимость этого фактора доминирует в течение первых 6 мес жизни ребенка не только в отношении становления микробиоты, но и в отношении формирования иммунной системы. Таким образом, онтогенетический этап — первое «окно возможностей», модулирование как состава микробиоты, так и иммунных реакций через поддержку адекватного грудного вскармливания — это шанс для родителей и педиатров обеспечить последующее здоровье ребенка.

Полноценное грудное вскармливание младенца начиная с первых минут жизни (с дотацией новорожденному молозива) обеспечивает этапное формирование здоровой и соответствующей возрасту микробиоты кишечника, а также адекватную траекторию развития Т-клеточного звена иммунитета, если на этот процесс не оказывают воздействия такие обстоятельства, как недоношенность, перинатальные инфекции и/или перинатальное применение антибиотиков [28]. Установлено, что нарушения микробной колонизации новорожденных в сочетании с aberrантными траекториями развития Т-клеточного звена иммунитета повышают риск респираторных заболеваний [28]. В экспериментальных исследованиях на животных (приматах) было продемонстрировано негативное влияние нарушений первичной колонизации желудочно-кишечного тракта на становление общего

и местного иммунитета, что повышало риск не только воспалительных заболеваний кишечника, но и отсроченных метаболических нарушений [29, 30]. Детеныши, рожденные самками, получившими антибиотики в перипартальном периоде, имели значительные изменения характера микробиоты, причем у особей с генетической предрасположенностью к воспалительным заболеваниям эти изменения сочетались с воспалением желудочно-кишечного тракта [29]. Установлено, что введение антибиотиков детенышам приматов негативно влияет на процессы их физического роста [30]. Предполагают, что у человека первые 100 дней постнатальной жизни являются критическим периодом (или «окном возможностей») для формирования взаимосвязей между кишечной микробиотой, местным и общим иммунитетом [31–33]. Так, например, показано, что негативные изменения микробиома в младенчестве могут способствовать развитию заболеваний, связанных с формированием аллергической реактивности, в том числе бронхиальной астмы [32]. Таким образом, превентивные стратегии на этапе формирования кишечной микробиоты и сопряженных с этим процессом иммунных реакций в перспективе смогут снизить риск развития хронической патологии.

Как известно, грудное молоко представляет собой уникальную «живую» субстанцию, содержащую более 200 биологически активных веществ — индукторов как микробиоты, так и иммунных реакций [34, 35]. Содержание этих биологически активных веществ в молоке изменяется в течение периода лактации, что отражает эволюционно сформировавшиеся адаптивные механизмы. Меняющийся в соответствии со стадией лактации состав иммунных компонентов грудного молока (живые клетки, иммуноглобулины, цитокины) определяет развитие как иммунной системы младенца в целом, так и состава его микробиоты [36]. Помимо этого, возможна вертикальная передача микроорганизмов от кормящей матери младенцу [37, 38].

Экспериментальные исследования на мышах продемонстрировали значимость стартового этапа переноса материнских иммунных факторов через молозиво в модуляции иммунных реакций — в созревании популяции Т-клеток и Т-клеточного опосредованного ответа, в том числе Тreg-лимфоцитов [39, 40]. Это, в свою очередь, обеспечивает адекватное формирование кишечной микробиоты [41]. На данном онтогенетическом этапе у животных, получавших материнское молоко, вырабатывается больше Т-клеток памяти и Т-хелперов (Th17), чем у детенышей, вскармливаемых смесью [42], причем эти различия сохраняются длительно по окончании лактотрофного этапа питания [43].

### **ЭТАП ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА — ВТОРОЕ «ОКНО ВОЗМОЖНОСТЕЙ» ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ**

Постепенный переход ребенка к разнообразному питанию — важный этап онтогенеза, связанный с изменениями в составе кишечной микробиоты, что отражается на становлении иммунных реакций [44]. Важность этого этапа в изменении состава микробиоты кишечника отражена как в зарубежных, так и в отечественных публикациях [45–47]. Согласно регламентирующим документам, в периоде введения прикорма рекомендуется продолжение грудного вскармливания с постепенным его уменьшением в рационе ребенка, что соответствует онтогенетическому этапу перехода от строго лактотрофного питания к питанию разнообразной пищей [47]. Было показано, что введение блюд прикорма сопровождается значительным

нарастанием разнообразия кишечной микробиоты [48]. Так, в исследовании в течение 2,5 лет изучалась сукцессия (последовательная смена одного микробного сообщества другим) микробных сообществ в микробиоте кишечника младенца во взаимосвязи с изменениями характера питания и состояния здоровья [48]. В этом исследовании было проанализировано более 300 тыс. генов микроорганизмов и установлено постепенное увеличение филогенетического разнообразия микробиома; при этом состав основных таксономических групп микробов резко менялся в численности при изменении питания или состояния здоровья. Показано, что введение продуктов прикорма вызвало устойчивое увеличение численности *Bacteroidetes*, а также повышение уровней короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях младенцев и стабилизацию общего состава микробного сообщества [48].

Исследования, посвященные влиянию прикорма на микробиоту кишечника младенца, начали выполнять в последние 10–15 лет. Заслуживает внимание серия исследований формирования микробиоты у детей двух независимых когорт в динамике — в возрастах 9, 18 и 36 мес [45, 49]. Две когорты доношенных от одноплодных беременностей были выделены в зависимости от отсутствия/наличия ожирения у матерей. Эти когорты достоверно различались по продолжительности исключительно (3,6 ± 1,8 и 2,6 ± 2,0 мес соответственно;  $p = 0,0006$ ) и общего грудного вскармливания (8,1 ± 3,8 и 6,6 ± 4,5 мес;  $p = 0,0068$ ), а также по возрасту введения прикорма (4,4 ± 0,7 и 4,2 ± 0,6 мес;  $p = 0,0018$ ). В обеих когортах при оценке в 9 мес отмечено увеличение альфа-разнообразия (разнообразие таксономических групп микроорганизмов) кишечной микробиоты. Расширение разнообразия продуктов прикорма в рационе детей было отрицательно связано в 9 мес с количеством представителей *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, в меньшей степени — *Clostridiaceae*, положительная корреляция этого разнообразия отмечена с уровнями представителей семейства *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*. Относительная численность представителей семейства *Lachnospiraceae* увеличивалась при введении в рацион ребенка ржаного хлеба, а также мяса и продуктов, содержащих казеин (сыр). Авторы цитируемого исследования отметили, что более продолжительный период исключительно грудного вскармливания был более значимым фактором для нарастания микробного разнообразия в 9 мес, чем время введения прикорма [49]. Установлено, что наличие в питании ребенка мяса, сыра и ржаного хлеба имеет сильную корреляцию с альфа-разнообразием микробиоты у детей как на искусственном, так и на грудном вскармливании [45]. В то же время у детей, продолжающих получать в 9 мес грудное молоко, наиболее сильная корреляция альфа-разнообразия микробиоты отмечена с получением овсяной каши [45]. В другом (более раннем) лонгитюдном исследовании изучали изменения кишечной микробиоты младенца в течение трех периодов: период исключительно грудного вскармливания, отлучения от груди с постепенным переходом на вскармливание смесью, после полного прекращения дотации грудного молока [46]. В этом исследовании между первыми двумя периодами существенной разницы в структуре микробиоты не установлено, в ней были идентифицированы *Escherichia coli*, *Ruminococcus* sp. и *Bifidobacterium* sp.; на третьем этапе состав микробиоты был оценен как более однородный, чем в первые два периода [46]. Прекращение лактотрофного питания (грудного или искусственного вскармливания) и введение прикорма сопровождается повышением количества видов микро-



организмов, относящихся к семействам *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, и уменьшением количества *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Veillonellaceae*, *Clostridiaceae* [45].

Экспериментальные исследования на мышах позволили выявить важные в эволюционном аспекте закономерности формирования микробиоты, определяющие динамику перестройки местного и общего иммунитета после завершения этапа лактотрофного питания. Так, установлено, что снижение уровня эпидермального фактора роста в молоке в конце периода лактации у мышей сопровождается повышением проницаемости кишечника у их детенышей и активацией микробного воздействия на антигенпредставляющие клетки слизистой [50], после чего дендритные клетки CD103 индуцируют активацию Т-клеток иммунной системы кишечника. Пищевые антигены, симбионтные микроорганизмы и их метаболиты на этом этапе онтогенеза способствуют пролиферации ядерных рецепторов гамма Тreg-клеток [51], что индуцирует развитие толерантности к разнообразным антигенам. Экспериментальные исследования показали, что иммунная система переживает своеобразный импринтинг по отношению к микробиоте и пищевым антигенам [51]. Изменение кишечной микробиоты на фоне разнообразного питания индуцирует адекватный иммунный ответ, обозначаемый как «реакция отлучения» [51]. Если эта реакция у животных подавлялась, формировался «патологический иммунный импринтинг» — нарушение онтогенеза иммунитета с развитием повышенного отсроченного риска колита, аллергии и онкологических заболеваний [51]. Установлено, что иммунная «реакция отлучения» имеет временные ограничения [52]. В этом экспериментальном исследовании у мышей, не имевших пула CD4 Т-клеток, были идентифицированы сигнальные пути между врожденными лимфоидными клетками и эпителиальными клетками кишечника, индуцируемые IL-23 и IL-22. В то же время у иммунокомпетентных мышей эти сигнальные пути индуцировались микробной колонизацией при отъеме детенышей, и по мере развития CD4 Т-клеточного иммунитета в ответ на нагрузку микробными антигенами эти связи угасали. По мнению авторов, продолжающаяся продукция IL-22 при отсутствии деятельности CD4 Т-клеток снижает экспрессию переносчиков липидов в тонкой кишке, что нарушает липидный обмен макроорганизма [52].

Микробиота ребенка в течение периода введения прикорма нестабильна; пока продолжается грудное вскармливание, в ней сохраняются бифидобактерии и лактобациллы; к концу первого года жизни увеличивается роль анаэробов, относительная стабилизация количественного и качественного состава микробиоты отмечается к трехлетнему возрасту [46]. Тем не менее, в составе микробиоты детей имеют место значительные различия (в том числе по этническому признаку), которые способны потенциально влиять на предрасположенность к различной патологии, в том числе аутоиммунной [53]. По данным некоторых исследований, низкое микробное разнообразие в микробиоте ребенка может быть связано с повышенным риском развития у взрослых хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и метаболических нарушений, таких как болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, ожирение, сахарный диабет 2-го типа [54]. Снижение разнообразия состава кишечной микробиоты у младенцев в периоде до введения прикорма (в возрасте до 4 мес) было связано с повышенным риском аллергических заболеваний [55, 56]. У детей в возрасте от 18 до 24 мес низкое микробное разнообразие расценивалось как фактор риска сахарного диабета 1-го типа [57].

Исследования подтверждают глобальную значимость фактора времени — «окна возможностей» — для формирования механизмов толерантности. Так, установлено, что введение глютеносодержащих продуктов прикорма с 4–6-месячного возраста при сохраняющемся грудном вскармливании достоверно снижает риск манифестации целиакии у детей (в сравнении с детьми, получившими эти продукты после 6 мес) — то есть в 6 мес «окно толерантности» как бы закрывается [58, 59]. Таким образом, «реакция отлучения» на данном этапе онтогенеза — второе «окно возможностей» для модуляции иммунных реакций, в том числе отсроченных по времени [60]. Поскольку исследование этого феномена носит пока преимущественно экспериментальный характер, сроки «окна» диверсификационной колонизации у младенцев точно не определены, предположительно, это возраст от 6 до 24 мес, но данные сроки требуют уточнения с помощью исследований у примата и человека [42].

### **ПРОДУКТЫ ПРИКОРМА НА ЗЕРНОВОЙ ОСНОВЕ: ВОЗМОЖНОСТИ МОДУЛИРОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ**

В задачи настоящего обзора не входит анализ связей особенностей развития микробиоты со сроками введения прикорма, поскольку подавляющее большинство детей получают его в сроки от 4 до 6 мес [47]. Согласно рекомендациям по питанию детей первого года жизни, один из продуктов первого выбора — это зерновой прикорм (каша промышленного производства) [47, 61]. Выбор в пользу каш промышленного производства обусловлен в первую очередь их безопасностью, так как сырье и весь процесс их изготовления строго контролируются [62]. Каша содержит сложные углеводы и клетчатку, необходимые для активной деятельности пищеварительного тракта, а также обогащаются многими витаминами и минералами, в том числе железом и кальцием [63–65].

Наличие в составе каш пищевых волокон и сложных углеводов обеспечивает постепенное становление у младенца кишечной микробиоты «взрослого» типа за счет стимуляции роста бактериоидов [66, 67]. В исследовании *in vitro* установлено, что диализированные добавки пшеницы, сорго, риса и овса достоверно изменяют состав кишечной микробиоты: увеличивается относительное содержание семейств бактерий, связанных с деградацией клетчатки, — *Bacteroidaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Lactobacillaceae*, *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae* и *Veillonellaceae*; в то время как количество *Enterobacteriaceae* снижается [68]. Кроме того, указывается, что овсяная каша богата пищевыми волокнами — бета-глюканами, которые служат пищей для кишечных симбионтов [45].

В отечественных рекомендациях по введению прикорма указывается на целесообразность введения злакового прикорма с каш, наиболее нейтральных в плане риска развития аллергической реактивности — не только безмолочных, но и безглютеновых [47, 61]. В то же время, по данным цитируемых выше исследований [58, 59], раннее введение глютена снижает риск манифестации целиакии. Однако в другом исследовании, напротив, введение глютена в возрасте 16–24 нед по сравнению с плацебо не снижало частоту развития целиакии у детей группы риска [69]. Одновременно обсуждается целесообразность интервала введения глютеносодержащих каш от 5 до 6 мес [70] или даже от 4 до 12 мес [71], причем оптимальное количество введения глютеносодержащих злаков не установлено, поэтому рекомендуется избегать потребления больших количеств глютеносодержащих каш [71]. Разноречивость рекомендаций, очевидно, является основанием для дальнейшего изучения проблемы.

Традиционно в детском питании используются каши из обработанного (очищенного) зерна. В последние годы установлено, что каши с использованием цельного зерна, более богатые пищевыми волокнами и содержащие элементы зародыша зерен, при условии тщательного контроля в отношении их химической безопасности могут быть использованы не только в питании взрослых и детей старших возрастов, но и в питании младенцев [72, 73]. В рандомизированном исследовании контролировался состав кишечной микробиоты у младенцев 4–7 мес, получавших обычную детскую кашу из рафинированной гидролизованной муки или кашу с 50% содержанием цельнозерновой основы и сниженным содержанием сахара [73]. Установлено, что в микробиоте детей, получавших цельнозерновую кашу, достоверно увеличивалось количество *Lachnoclostridium* и *Bacteroides*, в то же время количество *Proteobacteria* и *Escherichia* значимо снижалось. По нашему мнению, этот эффект в перспективе может оказать благоприятное влияние на формирование местного и общего иммунитета.

Исследования изменений характеристик микробиоты у детей на фоне введения традиционной детской каши (из рафинированной муки) единичны [73]. Тем не менее, заслуживают внимания исследования с использованием культивирования представителей микробиоты здорового ребенка и анализа микробных метаболитов в средах с добавлением различных питательных субстратов [74]. Так, проводилось культивирование микробиоты младенцев 7-месячного возраста, получавших грудное вскармливание и прикорм (кукурузная каша, овощи, фрукты), в присутствии экстракта кукурузной муки при различном pH среды; сдвиг в щелочную сторону способствовал росту условно-патогенных микроорганизмов (бактероидов и клостридий) при снижении уровня бифидобактерий [75]. Возможно, такие исследования послужат основой для оценки потенциала управления кишечной микробиотой ребенка при введении в его рацион каш (молочных или безмолочных), содержащих не только злаки, но и фруктово-ягодные добавки. Такие каши отечественного производства пользуются популярностью, поскольку обладают хорошими вкусовыми (органолептическими) качествами и создают возможность знакомства ребенка с вкусом фруктов и ягод до введения в рацион соков и фруктовых пюре. Каши рекомендуется использовать у детей начиная с 6-месячного возраста при отсутствии проявлений аллергии. Сухие инстантные детские каши промышленного выпуска возможно использовать у детей с 4-месячного возраста, начиная введение зернового прикорма с безглютеновых, безмолочных, однокомпонентных вариантов. В дальнейшем — расширять рацион за счет включения в питание других видов зерновых продуктов промышленного выпуска. В составе каш имеются компоненты, создающие условия для формирования соответствующей возрасту кишечной микробиоты, — пребиотики, витамины, минералы (включая цинк, железо и йод). При отсутствии проявлений аллергии и/или лактазной недостаточности, для детей старше 6 месяцев возможно использование детских питьевых молочных кашек, обогащенных пребиотиками, например, «ФрутоНяня».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования динамики становления кишечной микробиоты ребенка на первом году жизни и постнатальных этапов созревания иммунной системы свидетельствуют о тесной взаимосвязи этих процессов и значимой модулирующей роли особенностей вскармливания. Первое «окно возможностей» управления иммуногенезом и формированием микробиоты — это первые 6 мес жизни (или первые 500 дней онтогенеза) ребенка; на этом этапе

исключительно грудное вскармливание обеспечивает оптимальное синхронное созревание защитных систем организма. Второе «окно возможностей» — это период введения прикорма. Эволюционно сформировавшиеся механизмы адаптации на этапе от 6 до 24 мес жизни (вторые 500 дней онтогенеза) ребенка модулируются изменением характера питания, которое обеспечивает биологически целесообразную трансформацию микробиоты и иммунных реакций. Своевременное введение прикорма, в том числе злакового, является необходимым триггерным фактором «запуска» динамического видоизменения кишечной микробиоты и постепенного перехода на ее взрослый тип, а также синхронной варибельности параметров иммунной системы. Таким образом, обе половины периода «1000 дней программирования здоровья человека» критически важны и, по-видимому, во многом определяются именно формированием «правильной» кишечной микробиоты, обеспечивая не только успешное созревание, но и здоровое функционирование иммунной системы, что в дальнейшем является залогом здорового долголетия.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**И.А. Беляева** — чтение лекций для компаний АО «ПРОГРЕСС», «Акрихин», Bayer, «АстраЗенека».

**Л.С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B. V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмБХ» (Австрия).

**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. Belyayeva** — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Akrikhin, Bayer, AstraZeneca.

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

**Tatyana V. Turti** — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Akrikhin.

Other authors 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>

**Р.А. Шукенбаева**

<https://orcid.org/0000-0001-6395-028X>

**Т.В. Турти**

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 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: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>
2. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(4):227–238. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974>
3. Turrone 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: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0781-0>
4. 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: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750>
5. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015;65(6):1331–1340. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
6. 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: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00187.2017>
7. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the Immune System in Humans from Infancy to Old Age. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1821):20143085. doi: <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
8. Ratsika A, Codagnone MC, O'Mahony S, et al. Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients.* 2021;13(2):423. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020423>
9. Chu DM, Antony KM, Ma J, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med.* 2016;8(1):77. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0330-z>
10. García-Mantrana I, Selma-Royo M, González S, et al. Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: Impact on neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life. *Gut Microbes.* 2020;11(4):962–978. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1730294>
11. Collado M, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: A prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1023–1030. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29877>
12. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The Composition and Stability of the Vaginal Microbiota of Normal Pregnant Women Is Different from That of Non-Pregnant Women. *Microbiome.* 2014;2(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-4>
13. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The Vaginal Microbiota of Pregnant Women Who Subsequently Have Spontaneous Preterm Labor and Delivery and Those with a Normal Delivery at Term. *Microbiome.* 2014;2:18. doi: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18>
14. Dierikx TH, Visser DH, Benninga MA, et al. The Influence of Prenatal and Intrapartum Antibiotics on Intestinal Microbiota Colonisation in Infants: A Systematic Review. *J Infect.* 2020;81(2):190–204. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.002>
15. Mazzola G, Murphy K, Ross RP, et al. Early Gut Microbiota Perturbations Following Intrapartum Antibiotic Prophylaxis to Prevent Group B Streptococcal Disease. *PLoS ONE.* 2016;11(6):e0157527. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157527>
16. Seedat F, Stinton C, Patterson J, et al. Adverse Events in Women and Children Who Have Received Intrapartum Antibiotic Prophylaxis Treatment: A Systematic Review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):247. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1432-3>
17. Stencil-Gabriel K, Gabriel I, Wiczkowski A, et al. Prenatal priming of cord blood T lymphocytes by microbiota in the maternal vagina. *Am J Reprod Immunol.* 2009;61(3):246–252. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00687.x>
18. De Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, et al. The Maternal Microbiota Drives Early Postnatal Innate Immune Development. *Science.* 2016;351(6279):1296–1302. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aad2571>
19. Bailey MT, Lubach GR, Coe CL. Prenatal Stress Alters Bacterial Colonization of the Gut in Infant Monkeys. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(4):414–421. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-200404000-00009>
20. Mold JE, Michaëlsson J, Burt TD, et al. Maternal Alloantigens Promote the Development of Tolerogenic Fetal Regulatory T Cells in Utero. *Science.* 2008;322(5907):1562–1565. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1164511>
21. Marchant A, Appay V, Van Der Sande M, et al. Mature CD8(+) T Lymphocyte Response to Viral Infection during Fetal Life. *J Clin Invest.* 2003;111(11):1747–1755. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI200317470>
22. Perez-Munoz 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: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4>
23. 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: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0172-3>
24. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(7):e177. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177>
25. 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: <https://doi.org/10.1038/nm.4039>
26. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, et al. The Vaginal Microbiome and Preterm Birth. *Nat Med.* 2019;25(6):1012–1021. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2>
27. Calder PC, Krauss-Etschmann S, de Jong EC, et al. Early Nutrition and Immunity — Progress and Perspectives. *Br J Nutr.* 2006;96(4):774–790. doi: <https://doi.org/10.1079/BJN20061917>
28. McDavid A, Laniewski N, Grier A, et al. Aberrant Newborn T Cell and Microbiota Developmental Trajectories Predict Respiratory Compromise during Infancy. *iScience.* 2021;25(4):104007. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104007>
29. Miyoshi J, Bobe AM, Miyoshi S, et al. Peripartum Antibiotics Promote Gut Dysbiosis, Loss of Immune Tolerance, and Inflammatory Bowel Disease in Genetically Prone Offspring. *Cell Rep.* 2017;20(2):491–504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.060>
30. Sidener HM, Park B, Gao L. Effect of Antibiotic Administration during Infancy on Growth Curves through Young Adulthood in Rhesus Macaques (*Macaca Mulatta*). *Comp Med.* 2017;67(3):270–276.
31. Al Nabhani Z, Eberl G. Imprinting of the Immune System by the Microbiota Early in Life. *Mucosal Immunol.* 2020;13(2):183–189. doi: <https://doi.org/10.1038/s41385-020-0257-y>
32. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early Infancy Microbial and Metabolic Alterations Affect Risk of Childhood Asthma. *Sci Transl Med.* 2015;7(307):307ra152. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2271>
33. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The Microbiome in Early Life: Implications for Health Outcomes. *Nat Med.* 2016;22(7):713–722. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4142>
34. Lokossou GAG, Kouakanou L, Schumacher A, Zenclussen AC. Human Breast Milk: From Food to Active Immune Response With Disease Protection in Infants and Mothers. *Front Immunol.* 2022;13:849012. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.849012>
35. Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of Maternal Milk on the Neonatal Intestinal Microbiome. *Nutrients.* 2020;12(3):823. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12030823>
36. Molès JP, Tuailon E, Kankasa C, et al. Breastmilk Cell Trafficking Induces Microchimerism-Mediated Immune System Maturation in the Infant. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(2):133–143. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12841>
37. Murphy K, Curley D, O'Callaghan TF, et al. The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study. *Sci Rep.* 2017;7:40597. doi: <https://doi.org/10.1038/srep40597>
38. Pärnänen K, Karkman A, Hultman J, et al. Maternal Gut and Breast Milk Microbiota Affect Infant Gut Antibiotic Resistome and Mobile Genetic Elements. *Nat Commun.* 2018;9(1):3891. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06393-w>



39. Laouar A. Maternal Leukocytes and Infant Immune Programming during Breastfeeding. *Trends Immunol.* 2020;41(3):225–239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.01.005>
40. Koch S, Hufnagel M, Theilacker C, Huebner J. Enterococcal Infections: Host Response, Therapeutic, and Prophylactic Possibilities. *Vaccine.* 2004;22(7):822–830. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.11.027>
41. Torow N, Dittrich-Breiholz O, Hornef MW. Transcriptional Profiling of Intestinal CD4<sup>+</sup> T Cells in the Neonatal and Adult Mice. *Genom Data.* 2015;5:371–374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gdata.2015.07.009>
42. Dettmer AM, Allen JM, Jaggars RM, Bailey MT. A Descriptive Analysis of Gut Microbiota Composition in Differentially-Reared Infant Rhesus Monkeys (Macaca Mulatta) across the First Six Months of Life. *Am J Primatol.* 2019;81(10-11):e22969. doi: <https://doi.org/10.1002/ajp.22969>
43. Ardeshir A, Narayan NR, Méndez-Lagares G, et al. Breast-Fed and Bottle-Fed Infant Rhesus Macaques Develop Distinct Gut Microbiotas and Immune Systems. *Sci Transl Med.* 2014;6(252):252ra120. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008791>
44. Narayan NR, Méndez-Lagares G, Ardeshir A, et al. Persistent Effects of Early Infant Diet and Associated Microbiota on the Juvenile Immune System. *Gut Microbes.* 2015;6(4):284–289. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1067743>
45. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First Foods and Gut Microbes. *Front Microbiol.* 2017;8:356. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00356>
46. Magne F, Hachelaf W, Suau A, et al. A Longitudinal Study of Infant Faecal Microbiota during Weaning. *FEMS Microbiol Ecol.* 2006;58(3):563–571. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2006.00182.x>
47. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. — М.: НИИЦ здоровья детей; 2019. — 112 с. [Programma optimizatsii vskarmivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii: Guidelines. Moscow: National Medical Research Center for Children's Health; 2019. 112 p. (In Russ).]
48. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of Microbial Consortia in the Developing Infant Gut Microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(Suppl 1):4578–4585. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>
49. Laursen MF, Andersen LBB, Michaelsen KF, et al. Infant gut microbiota development is driven by transition to family foods independent of maternal obesity. *mSphere.* 2016;1(1):e00069-15. doi: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00069-15>
50. Knoop KA, Gustafsson JK, McDonald KG, et al. Microbial Antigen Encounter during a Prewaning Interval Is Critical for Tolerance to Gut Bacteria. *Sci Immunol.* 2017;2(18):eaao1314. doi: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aao1314>
51. Al Nabhani Z, Dulauroy S, Marques R, et al. A Weaning Reaction to Microbiota Is Required for Resistance to Immunopathologies in the Adult. *Immunity.* 2019;50(5):1276–1288.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.014>
52. Mao K, Baptista AP, Tamoutounour S, et al. Innate and Adaptive Lymphocytes Sequentially Shape the Gut Microbiota and Lipid Metabolism. *Nature.* 2018;554(7691):255–259. doi: <https://doi.org/10.1038/nature25437>
53. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell.* 2016;165(4):842–853. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.007>
54. Mosca A, Leclerc M, Hugot JP. Gut microbiota diversity and human diseases: should we reintroduce key predators in our ecosystem? *Front Microbiol.* 2016;7:455. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00455>
55. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):434–440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.025>
56. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(6):842–850. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12253>
57. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe.* 2015;17(2):260–273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.01.001>
58. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. Epidemic of Coeliac Disease in Swedish Children. *Acta Paediatr.* 2000;89(2):165–171. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2000.tb01210.x>
59. Ivarsson A, Myléus A, Norström F, et al. Prevalence of Childhood Celiac Disease and Changes in Infant Feeding. *Pediatrics.* 2013;131(3):e687–e694. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1015>
60. Chassin C, Kocur M, Pott J, et al. MiR-146a Mediates Protective Innate Immune Tolerance in the Neonate Intestine. *Cell Host Microbe.* 2010;8(4):358–368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.09.005>
61. Сорвачева Т.Н. «Первый выбор» должен быть правильным! // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. — 2015. — № 4-5. — С. 38–41. [Sorvacheva T.N. "Perviy vybor" dolzhen byt' pravil'nym! Effektivnaya farmakoterapiya. *Pediatrica.* 2015;(4-5):38–41. (In Russ).]
62. Codex Alimentarius. *Standard for Processed Cereal-Based Foods for Infants and Young Children.* CODEX STAN 74-1981. Available online: <https://www.isdi.org/wp-content/uploads/2020/04/CXS-74-1981.pdf>. Accessed on November 30, 2023.
63. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):99–110. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd>
64. Grimes CA, Szymlek-Gay EA, Campbell KJ, Nicklas TA. Food sources of total energy and nutrients among US infants and toddlers: National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2012. *Nutrients.* 2015;7(8):6797–6836. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7085310>
65. Finn K, Callen C, Bhatia J, et al. Importance of dietary sources of iron in infants and toddlers: Lessons from the FITS study. *Nutrients.* 2017;9(7):733. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9070733>
66. Fardet A. New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: What is beyond fiber? *Nutr Res Rev.* 2010;23(1):65–134. doi: <https://doi.org/10.1017/S0954422410000041>
67. Fallani M, Amarri S, Uusjarvi A, et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology.* 2011;157(Pt 5):1385–1392. doi: <https://doi.org/10.1099/mic.0.042143-0>
68. Gamage HK, Tetu SG, Chong RW, et al. Cereal products derived from wheat, sorghum, rice and oats alter the infant gut microbiota in vitro. *Sci Rep.* 2017;7(1):14312. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14707-z>
69. Vrieling SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1304–1315. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404172>
70. Dalmau Serra J, Moreno Villares J. Alimentación complementaria: Puesta al día. *Pediatr Integral.* 2017;21(1):47.e1–47.e4.
71. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):119–132. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001454>
72. Klerks M, Bernal MJ, Roman S, et al. Infant Cereals: Current Status, Challenges, and Future Opportunities for Whole Grains. *Nutrients.* 2019;11(2):473. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11020473>
73. Plaza-Diaz J, Bernal MJ, Schutte S, et al. Effects of Whole-Grain and Sugar Content in Infant Cereals on Gut Microbiota at Weaning: A Randomized Trial. *Nutrients.* 2021;13(5):1496. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13051496>
74. Pham VT, Greppi A, Chassard C, et al. Stepwise establishment of functional microbial groups in the infant gut between 6 months and 2 years: A prospective cohort study. *Front Nutr.* 2022;9:948131. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.948131>
75. Rachmühl C, Lacroix C, Giorgetti A, et al. Validation of a batch cultivation protocol for fecal microbiota of Kenyan infants. *BMC Microbiol.* 2023;23(1):174. doi: <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02915-9>