

Микробиота кишечника у детей с ожирением. Роль пробиотиков

И.Н. Захарова^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: 79166020368@yandex.ru

И.В. Бережная¹, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Е.В. Скоробогатова², e-mail: katrinscor@mail.ru

М.Р. Айсанова¹, e-mail: maryat@inbox.ru

Т.И. Бочарова², e-mail: dr.bocharova@yandex.ru

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

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Ожирение является глобальной проблемой современного здравоохранения. В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения подсчитала, что 39% лиц старше 18 лет имеют избыточный вес, а за период с 1975 по 2016 г. количество лиц, страдающих ожирением, во всем мире почти утроилось. Количество детей с избыточной массой и ожирением растет тревожными темпами, причем, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. их число в возрасте до 5 лет превысило 41 млн человек. Научные данные подтверждают гипотезу о том, что развитие ожирения тесно связано с изменениями как функции, так и состава микробиоты кишечника, играющей существенную роль в контроле энергетического обмена и изменения индекса массы тела. Основной терапией ожирения и опосредованных с ним метаболических нарушений до настоящего времени остается скорректированная диета в сочетании с физической активностью. Новая терапевтическая стратегия лечения и профилактики ожирения основана на изменении метаболической активности микробиоты кишечника с помощью пробиотиков. Исследования, посвященные изменениям метаболической активности и ожирения, проведенные на грызунах, показали обнадеживающие результаты. Благотворное влияние пробиотиков на здоровье человека сегодня уже не требует доказательств. Пробиотики оказывают комплексное воздействие на физические, биохимические и метаболические параметры, связанные с ожирением, в сочетании с адекватным питанием и коррекцией образа жизни. Пробиотики в присутствии пребиотиков обладают более выраженными метаболическими функциями, способствуют стабилизации состава кишечной микробиоты, поддержанию здоровой массы тела и контролю факторов, связанных с накоплением жира и хроническим воспалением.

Ключевые слова: педиатрия, дети, ожирение, микробиота кишечника, секвенирование генов 16S рРНК, пробиотики, пребиотики, питание, здоровье, обмен веществ

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Скоробогатова Е.В., Айсанова М.Р., Бочарова Т.И. Микробиота кишечника у детей с ожирением. Роль пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020;(10):134–142. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-134-142.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intestinal microbiota in children with obesity. Role of probiotics

Irina N. Zakharova^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya¹, e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Ekaterina V. Skorobogatova², e-mail: katrinscor@mail.ru

Maryat R. Aysanova¹, e-mail: maryat@inbox.ru

Tatyana I. Bocharova², e-mail: dr.bocharova@yandex.ru

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

² Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Obesity is a global problem of modern healthcare. In 2016, the World Health Organization estimated that 39% of people over 18 were overweight, and the number of obese people worldwide almost tripled over the period from 1975 to 2016. The number of overweight and obese children is growing at an alarming rate, with the World Health Organization estimating that in 2016 the number of overweight children under the age of 5 will exceed 41 million. Scientific evidence supports the hypothesis that the development of obesity is closely related to changes in both the function and composition of the intestinal microbiota, which plays a significant role in controlling energy metabolism and changes in body mass index. The main therapy for obesity and associated metabolic disorders to date has been a corrected diet combined with physical activity. The new therapeutic strategy for the treatment and prevention of obesity is based on changing the metabolic activity of the intestinal microbiota using probiotics. Studies on changes in metabolic activity and obesity in rodents have shown encouraging results. The beneficial effects of probiotics on human health today no longer require proof. Probiotics have an integrated effect on the physical, biochemical and metabolic parameters associated with obesity, combined with adequate nutrition and lifestyle correction. Probiotics in the presence of prebiotics have more pronounced metabolic functions, help stabilize the intestinal microbiota, maintain a healthy body weight and control factors associated with fat accumulation and chronic inflammation.

Keywords: pediatrics, children, obesity, intestinal microbiota, 16S rRNA gene sequencing, probiotics, prebiotics, nutrition, health, metabolism

For citation: Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Skorobogatova E.V., Aysanova M.R., Bocharova T.I. Intestinal microbiota in children with obesity. Role of probiotics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):134–142. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-134-142.

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

ВВЕДЕНИЕ

Изменения в диетических привычках и доступность сладких и высококалорийных продуктов привели к тому, что избыточная масса тела и ожирение оказались одной из самых значимых проблем здоровья современной эпохи. В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подсчитала, что 39% лиц старше 18 лет имеют избыточный вес, а за период с 1975 по 2016 г. количество лиц, страдающих ожирением, во всем мире почти утроилось [1]. В 2017 г. на Всемирном конгрессе акушеров и перинатологов в Лондоне ожирение и диабет определены как «цунами XXI века» [2]. Распространенность детского ожирения растет тревожными темпами, в связи с этим ВОЗ в январе 2015 г. учредила Комиссию по ликвидации детского ожирения, работа которой направлена на изучение эпидемиологии и разработку эффективных мер по лечению и профилактике ожирения среди детского населения. По оценке статистических данных, в 2016 г. число детей в возрасте до 5 лет, страдающих ожирением или избыточным весом, составило минимум 41 млн¹.

Известно, что почти 2,8 млн смертей ежегодно являются следствием избыточного веса и связанных с ожирением осложнений (артериальная гипертензия, дислипидемия и инсулинорезистентность), которые приводят к повышенному риску развития ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, сахарного диабета 2 типа, а также являются причиной высокого риска развития онкологических заболеваний² [1].

В большей части соответствующей литературы подчеркивается, что ожирение в детском возрасте объясняется гиперкалорийным составом рациона питания ребенка и низкой физической активностью. В качестве дополнительных факторов рассматриваются недостаточная продолжительность сна, сниженный уровень кальция в рационе, нарушение пищевого поведения и состояние микробиоты кишечника [3–6].

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И РИСК РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ

Доказано, что микробиота, сформированная в раннем возрасте, является основой здоровья человека в будущем [7, 8]. Профилактику и лечение ожирения необходимо начинать с влияния на факторы окружающей среды в детстве.

Сегодня эксперты обсуждают влияние микробиома кишечника на течение различных заболеваний: целиакии, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), аутоиммунных заболеваний, психических расстройств, гастроинтестинальной формы пищевой аллергии. Первые микробы ребенок получает еще внутриутробно, через плаценту, амниотическую жидкость, затем во время прохождения

через родовые пути [9]. Естественно, у детей, рожденных вагинально и путем кесарева сечения, формирование микробиоты будет неодинаково, и ее влияние на организм в дальнейшем также может отличаться. В 2015 г. в Международном журнале ожирения N.T. Muller et al. представили данные исследования влияния антибиотикотерапии матери в третьем триместре беременности на формирование ожирения у детей в дальнейшем. Дети, матери которых получали антибактериальную терапию во время беременности, имели риск развития ожирения в 84% случаев. В группе детей, рожденных путем кесарева сечения, риск оказался на 46% выше, чем у детей, рожденных путем вагинальных родов [10]. В 2019 г. британское исследование, опубликованное Guinea Masukume с командой, показало, что младенцы, рожденные путем планового или экстренного кесарева сечения, имели одинаковый риск ожирения в возрасте 3–7 и 14 лет. Те же данные получили и в группе вагинальных родов по сравнению с детьми, рожденными путем кесарева сечения [11]. Полученные результаты опровергают данные предыдущей публикации. Еще одно исследование, опубликованное в 2019 г., показало одинаковый риск ожирения у детей, рожденных путем кесарева сечения и путем вагинальных родов [12]. В связи с имеющимися противоречивыми данными вопрос о взаимосвязи формирования микробиоты и риска развития ожирения у детей в дальнейшем требует изучения в исследованиях на более глубоком уровне.

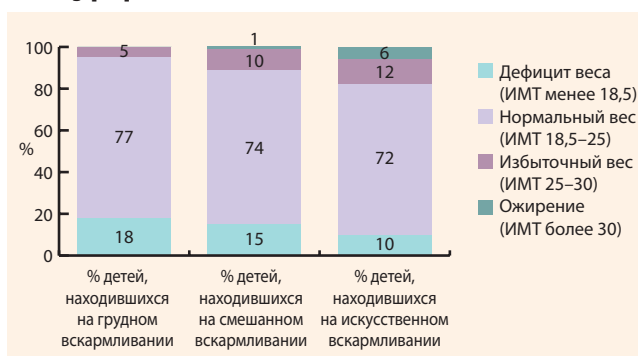
ПРОФИЛАКТИКА ОЖИРЕНИЯ

Важным фактором профилактики ожирения является раннее прикладывание к груди и продолжительное грудное вскармливание [13]. Исследование, проведенное на базе Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко в 2016 г., показало, что у детей на смешанном и искусственном вскармливании чаще наблюдаются ожирение и избыточная масса тела (рис. 1) [14].

Аналогичные данные получены в Испании. В 2017 г. J.A. Ortega-García опубликовали данные когортного исследования 350 детей, которых наблюдали до 6 лет. Авторы указывают на то, что дети, имевшие недостаточно продол-

● **Рисунок 1.** Индекс массы тела у детей, находившихся на различных видах вскармливания [14]

● **Figure 1.** Body mass index of children at different types of feeding [14]



¹ WHO. Commission presents its final report, calling for high-level action to address major health challenge. Available at: <https://www.who.int/end-childhood-obesity/news/launch-final-report/ru> (дата обращения: 30.05.2020).

² WHO. Overweight and Obesity. Available at: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en (дата обращения: 12.04.2020).

жительное грудное вскармливание, имели выше индекс массы тела (ИМТ) к 6 годам, по сравнению со сверстниками, получавшими грудное вскармливание в течение длительного времени (по рекомендации ВОЗ) [15]. Важным отличием между грудным молоком и молочной смесью является наличие про- и пребиотиков, олигосахаридов и антител, которые могут избирательно модулировать микробиоту [16]. Грудное молоко содержит разнообразные микроорганизмы, включая виды *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Lactobacillus* [17–19], которые вносят непосредственный вклад в формирование микробиома ребенка. В исследовании 2011 г. было обнаружено, что у детей, вскармливаемых грудью, было больше *Bifidobacterium*, но разнообразие видов меньше, чем у детей, вскармливаемых смесью [20, 21]. У детей на искусственном вскармливании микробиом кишечника по составу похож на микробиом кишечника взрослых (табл. 1).

● **Таблица 1.** Различия штаммов бифидобактерий у взрослых и детей первого года жизни [26–28]

● **Table 1.** Differences of bifidobacterial strains in adults and children of the first year of life [26–28]

Взрослые	Дети
<i>B. longum subsp. longum</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>B. pseudocatenulatum</i>	<i>B. longum subsp. infantis</i> , <i>B. animalis subsp. lactis</i> , <i>B. breve</i> <i>B. bifidum</i>
способствуют Th2-иммунному ответу и преобладают в микробиоте кишечника при ожирении	обладают противовоспалительным эффектом и способствуют формированию Th1-иммунного ответа

В США при обследовании 107 здоровых пар мать – ребенок в течение 5 лет показано, что состав микробиома кишечника младенца совпадает с микробиомом грудного молока на 27,7% и с микробиомом кожи ореолы на 10,3%. Подобная закономерность наблюдается в случае, если ребенок получает не менее 75% и более объема грудного молока в сутки. Антибактериальная терапия в случае необходимости или в профилактических целях, назначаемая беременным женщинам, приводит к увеличению количества микробов с высоким риском антибиотикорезистентности [22]. Некоторые исследования, подтверждающие это наблюдение, показывают, что антибиотики не только изменяют материнский микробиом кишечника, но и проходят через гематоплацентарный барьер [23, 24]. Полученные данные позволяют предположить, что антибактериальная терапия, проводимая матери во время беременности, может оказать негативное влияние на состав младенческого микробиома ЖКТ внутриутробно и/или постнатально – при грудном вскармливании [25].

ОСОБЕННОСТИ И РОЛЬ РАЗНООБРАЗИЯ СОСТАВА МИКРОБИОМА

Микробиота кишечника является наиболее сложной экосистемой в организме, поскольку она содержит большие бактериальные популяции, например в толстой

кишке содержится около 10^{11} – 10^{14} микроорганизмов на 1 г кишечного содержимого, 95% которых являются анаэробами [1, 29]. В первых исследованиях состава кишечной микробиоты, основанных на микробиологических наблюдениях и методах культивирования, как основные доминирующие виды выделены *Bacteroides* spp., *Eubacterium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Ruminococcus* spp., *Clostridium* spp. и *Lactobacillus* spp. [30]. Позже первое метагеномное секвенирование микробиома дистальных отделов кишки у двух здоровых людей позволило увидеть микробное и геномное разнообразие и отличительные особенности субпопуляций микробиома [31]. Уже тогда авторы предположили значимое влияние микробиома на формирование неинфекционной патологии человека.

На сегодняшний день современные возможности генетического тестирования позволяют получить информацию о составе и функциональных свойствах большего числа штаммов микробов, занимающих экологические ниши организма человека. В США Национальный институт здравоохранения учредил Консорциум по проекту микробиома человека. Первой фазой в 2007 г. было изучение состава микробиома и его полное описание. Уже в 2014 г. в рамках консорциума появился интегративный проект «Микробиом человека», в задачу которого входит прояснение роли микробов, определяющих здоровье и болезни человека, с финансовой поддержкой 170 млн долларов США. Исследования микробиома человека объединяют ученых по всему миру, ведутся в Китае, Европе, России и других странах, т. к. четкое понимание взаимоотношений макро- и микроорганизмов уже сейчас позволяет оказать влияние на здоровье [1, 32].

Такие факторы, как генетика (роль наследственности в развитии ожирения доказывается разной частотой встречаемости данного заболевания в различных этнических группах и более высокой конкордантностью в развитии патологии у однояйцевых близнецов), окружающая среда, питание, образ жизни влияют на риск развития ожирения, точные механизмы этого процесса еще предстоит определить [33, 34]. Существуют убедительные доказательства наличия множества генетических механизмов, способствующих развитию ожирения. ИМТ родителей является важным предиктором детского ожирения, а семейные исследования показывают, что наследуемость фенотипов ожирения колеблется от 30 до 50% [34]. Исследования последних лет показали, что генетические факторы играют важную роль в определении содержания жира в организме, потребления и расхода энергии. Мультифакторное влияние на развитие алиментарного ожирения в популяции обсуждается всеми специалистами. Однако есть часть людей (~ 1%), у которых генетические факторы являются ведущими в развитии данной патологии. Обнаружены несколько мутаций одного гена: ген рецептора меланокортина 4, ген рецептора лептина и ген проопиомеланокортина, которые вместе могут приводить к развитию тяжелых вариантов генетически детерминированного ожирения у детей [35].

В результате исследований с применением методов секвенирования ДНК показана очевидная связь между

риском развития ожирения и состоянием кишечной микробиоты. Исследования на грызунах с дефицитом лептина (мыши типа ob/ob) продемонстрировали два наиболее распространенных бактериальных типа: *Firmicutes* (60–80%) и *Bacteroidetes* (20–40%). Ученые проанализировали микробиоту кишечника с помощью секвенирования 16S рРНК в моделях мышей и показали существенную разницу между микробиотой мышей дикого типа и гомозиготными по абберрантному гену лептина ob/ob. В частности, у мышей ob/ob наблюдалось уменьшение популяции *Bacteroidetes* на 50% и пропорциональное увеличение *Firmicutes* ($p < 0,05$) [28, 36]. Таким образом, показатели соотношения *Firmicutes* к *Bacteroidetes* (F/B) выше у субъектов с ожирением и часто рассматриваются как маркер ожирения в смежных исследованиях [28, 37].

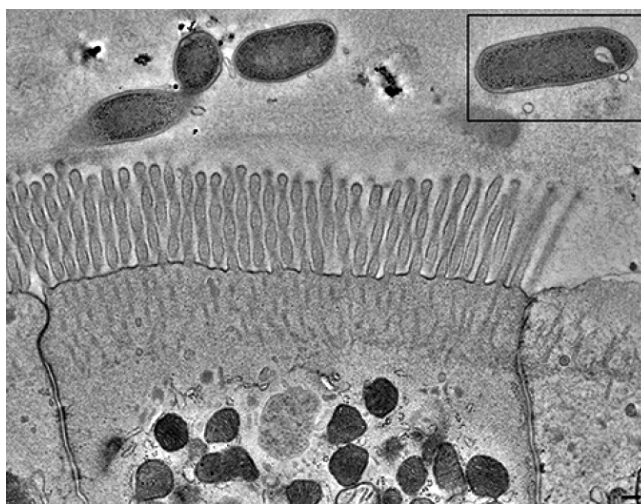
Для того чтобы оценить, могут ли микробные сообщества аналогичным образом повлиять на прирост или потерю веса у людей, в нескольких исследованиях были изучены различные группы людей: с нормальной массой тела и страдающие ожирением. Результаты оказались неоднозначными, но все эксперты показали существенное снижение разнообразия и значимые отличия в соотношении отдельных видов микроорганизмов [28, 38–44]. Особенности микробиоты у полных людей объясняются не только чрезмерным потреблением продуктов с высоким калоражем, но и пристрастием к жирной и сладкой пище, что «программируется» особенностями их кишечной микробиоты [45].

Согласно результатам современных исследований микроорганизмы в кишечнике здоровых взрослых и детей можно разделить на шесть основных типов: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia* [27, 45], среди которых *Firmicutes* и *Bacteroidetes* составляют более 90% [47]. Результаты исследований относительно соотношения *Bacteroidetes* и *Firmicutes* в кишечной микробиоте имеют противоречивые результаты. Некоторые исследования показали, что количество *Bacteroidetes* у детей, страдающих ожирением, было снижено, а *Firmicutes* – повышено [48–50], в то время как другие выявили увеличение числа и *Bacteroidetes*, и *Firmicutes* у детей с ожирением (табл. 2) [51].

Бактероиды являются облигатными анаэробами и объединяют более 10 видов (*B. acidifaciens*, *B. biacutis*, *B. distasonis*, *B. gracilis*, *B. fragilis*, *B. oris*, *B. ovatus*, *B. putredinis*, *B. pyogenes*, *B. stercoris*, *B. suis*, *B. tectus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*). В классификации бактериоидов выделяют особую группу *Bacteroides fragilis*, включающую в себя сам вид

● Рисунок 2. *B. fragilis* на эпителии кишечника [52]

● Figure 2. *B. fragilis* on intestinal epithelium [52]



B. fragilis, а также *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* и *B. vulgatus*, все они устойчивы к пенициллину за счет продукции бета-лактамаз. *Bacteroides* являются факультативной флорой не только кишечника, но и мочевой системы, дыхательных путей и полости рта. Основное место обитания бактериоидов в организме человека – толстая кишка (рис. 2).

У младенцев *Bacteroides* появляются уже через 10 дней после рождения, достигая 10^7 – 10^8 КОЕ/г, увеличиваясь с возрастом. Функционально *Bacteroides* имеют антагонистическую активность в отношении шигелл, сальмонелл, некоторых видов эшерихий. Они участвуют в процессах метаболизма углеводов, белков и желчных кислот. Доказано, что длительная высококалорийная диета приводит к уменьшению количества бактериоидов и нарастанию их токсигенности. Энтеротоксигенные штаммы *Bacteroides fragilis* (ETBF) – это штаммы, которые секретируют 20-kDa термолабильный цинк-зависимый металлопротеазный токсин – BFT (токсин *B. fragilis*). Связь между изоформой BFT и экспрессией заболевания неизвестна, однако есть данные об ассоциации с воспалительными диарейными заболеваниями у детей старше 1 года, с ВЗК и колоректальным раком у взрослых [53]. Механизм действия BFT ясен не до конца, предполагается, что BFT связывается со специфическим рецептором эпителиальных клеток кишечника, стимулируя пути трансдукции сигнала энтероцита. Это приводит к изменению морфологии клеток, расщеплению е-кадгерина, снижению функции кишечного барьера и увеличению пролиферации эпителиальных клеток с экс-

● Таблица 2. Представители типа *Bacteroidetes*, имеющие медицинское значение

● Table 2. Representatives of the *Bacteroidetes* type with medical significance

Тип	Класс	Порядок	Семейство	Род
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidia</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides</i>
			<i>Porphyromonadaceae</i>	<i>Porphyromonas</i>
			<i>Prevotellaceae</i>	<i>Tannerella</i>
	<i>Flavobacteria</i>	<i>Flavobacteriales</i>	<i>Flavobacteriaceae</i>	<i>Prevotella</i>
				<i>Flavobacterium</i>

прессией провоспалительных цитокинов (например, IL-8). На сегодняшний день спектр клинических заболеваний, связанных с ETBF, и влияние хронической колонизации ETBF на организм человека остаются неопределенными. Возможно, изменение количества и свойств *Bacteroides* влияет на всасывание полисахаридов и белков и формирование хронического воспаления [56]. Противоречивые результаты исследований можно объяснить различиями в этнических группах, рационе и образе жизни их участников, разных протоколах исследований [55–59].

Firmicutes является крупнейшим бактериальным классом, включающим в себя более 200 родов, в т.ч. таких, как патогены *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* serotype, а также *Lactobacillus*. *Firmicutes* – это тип бактерий, представители которого характеризуются низким содержанием пар нуклеотидов G+C (менее 50%) и строением клеточной стенки, характерным для грамположительных бактерий. Влияние *Firmicutes* на метаболические системы организма было показано в первых работах на грызунах. В частности, было отмечено, что избыточное количество *Firmicutes* пропорционально уровню ожирения у мышей [60]. Активное участие *Firmicutes* в метаболизме жирных кислот показано в модели на рыбах *Danio rerio*, метаболизм липидов у которых очень похож на метаболизм липидов у млекопитающих и других позвоночных [61]. У людей с ожирением значительно выше уровень таких представителей *Firmicutes*, как *Clostridium coccoides*, *C. leptum* и семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*), при этом содержание *Lactobacillus* ниже [62].

Пробиотики в присутствии пребиотиков обладают более выраженными метаболическими функциями, способствуют стабилизации состава кишечной микробиоты, поддержанию здоровой массы тела и контролю факторов, связанных с накоплением жира и хроническим воспалением [63].

Вопросы о моноштаммовых пробиотиках, мультиштаммовых, синбиотиках активно обсуждаются, и пока эксперты не пришли к единому мнению [64–66]. Многообещающие данные получены в последние десятилетия использования пробиотиков в комплексной терапии ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, инсулинорезистентности, в т.ч. у детей [67–70]. Первые исследования относятся к 2006–2007 гг. и проведены на животных моделях. Эффекты введения в рацион разных штаммов *Lactobacillus* привели к стабилизации микробиома грызунов и нормализации веса, показателей липидного обмена. В исследованиях применялись моноштаммовые пробиотики (*L. rhamnosus* PL60 и *L. plantarum* PL62), которые показали уменьшение жирового объема в организме на 16% [71]. Применение *Bifidobacterium breve* показало нормализацию липидного обмена, в частности снижение уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [72]. Мультивидовой пробиотик VSL# показал положительное влияние на нормализацию липидного обмена и снижение инсулинорезистентности [73]. Такие же результаты были получены при использовании мультиштаммового пробиотика, содержащего 4 вида бифидобактерий [74]. Однако какими бы ни были обна-

деживающими результаты на животных моделях, не все эффекты будут одинаково достоверны у человека.

Одно из значимых исследований влияния пробиотиков на липидный обмен было проведено в 2013 г. группой исследователей в Иране. Morteza Safavi с командой провели рандомизированное контролируемое исследование 70 детей и подростков в возрасте 6–18 лет. Критерием отбора явился высокий ИМТ (превышающий 85-й процентиль). Участники были случайным образом разделены на две группы, одна из которых получала симбиотик в течение 8 нед., вторая – плацебо. В конце исследования учитывались не только клинические показатели: ИМТ и окружность талии, но и показатели липидного обмена. В группе детей и подростков, получавшей симбиотик в течение 8 нед., отмечено статистически достоверное снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови, холестерина и липопротеидов общей и низкой плотности, снижение ИМТ и окружности талии по сравнению с группой плацебо [67]. Еще одно проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено у 38 пациентов с высоким ИМТ и нарушением липидного обмена старше 18 лет. В комплексном лечении использован симбиотик, содержащий 7 видов *Lactobacillus* (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus bulgaricus*), пребиотики (250 мг фрукто-олигосахарида) и стеарат магния (источник: минеральный и растительный) в капсуле из гидроксипропилметилцеллюлозы. Пациенты обеих групп использовали национальные рекомендации Североамериканских институтов по заболеванию сердца и ожирению (National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI Obesity Education Initiative, North American Association for the Study of Obesity) относительно диеты и образа жизни. В комплекс включены умеренные физические нагрузки и общее снижение калорийности от 500 до 1000 ккал по сравнению с привычным рационом. Обработанные результаты после 28 нед. приема синбиотика Protexin показали значительное улучшение показателей инсулинорезистентности и триглицеридов, уровней холестерина и ЛПНП [71]. По мнению авторов, уменьшение инсулинорезистентности связано с непосредственным влиянием синбиотика на модификацию кишечного микробиома, что приводит к уменьшению содержания провоспалительных цитокинов и снижению выраженности воспаления [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно прийти к выводу, что нормализация состава микробиоты кишечника у пациентов с ожирением путем приема пробиотических препаратов может привести к снижению массы тела, а также к улучшению показателей биохимического анализа крови (показателей инсулинорезистентности и триглицеридов, уровней холестерина и ЛПНП). Однако в связи с противоречивыми результатами некоторых исследований вопрос о возможности проведения терапии ожирения путем приема пробиотиков остается открытым. Поэтому необ-

ходимо более детальное изучение этого вопроса путем проведения дальнейших исследований с использованием стандартизированных технологий секвенирования следующего поколения на предмет реальной связи состава кишечной микробиоты с конкретными фенотипами, связанными с ожирением. Кроме того, необходимо выявить сложное взаимодействие кишечных бактерий с хозяином, а также возможное влияние таких переменных, как диета, возраст, пол или физическая активность.

На нашей кафедре педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ начато первое в России исследование состояния микробиоты кишечника у детей с ожирением методом секвенирования 16S рРНК и оценка влияния на нее мультивидового пробиотика. Цель данного исследования – оптимизация лечения детей с ожирением путем приема мультипробиотика, содержащего 14 штаммов живых пробиотических бактерий. Данное исследование является проспективным контролируемым

клиническим. В ходе исследования планируется провести сравнительную оценку микробного разнообразия кишечника детей с ожирением и здоровых детей, а также оценить состояние липидного спектра крови (ЛПВП, ЛПОНП, ЛПНП), индекс инсулинорезистентности (НОМА) и влияние пробиотиков на эти показатели. В результате исследования планируется получение достоверных научных данных о состоянии микробиоты кишечника у детей с ожирением, а также научно обоснованных разработок по оптимизации коррекции ожирения и состояния липидного спектра крови и индекса инсулинорезистентности у детей с использованием мультипробиотика, содержащего 14 штаммов живых пробиотических бактерий. По результатам исследования будет разработан и научно обоснован план коррекции ожирения у детей с использованием пробиотиков. 

Поступила / Received 03.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2020

Принята в печать / Accepted 21.06.2020

Список литературы

1. Abenavoli L., Scarpellini E., Colica C., Boccuto L., Salehi B., Sharifi-Rad J. et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019;11(11):2690. doi: 10.3390/nu11112690.
2. Радзинский В.Е., Боташева Т.Л., Котайш Г.А. Ожирение, диабет, беременность. Версии и контраргументы, клинические практики и перспективы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 32 с.
3. Chaput J.P., Despres J.P., Bouchard C., Tremblay A. Longer sleep duration associates with lower adiposity gain in adult short sleepers. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(5):752–756. doi: 10.1038/ijo.2011.110.
4. Zemel M.B., Thompson W., Milstead A., Morris K., Campbell P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes. Res.* 2004;12(4):582–590. doi: 10.1038/oby.2004.67.
5. Chaput J.P., Leblanc C., Perusse L., Despres J.P., Bouchard C., Tremblay A. Risk factors for adult overweight and obesity in the quebec family study: Have we been barking up the wrong tree? *Obesity*. 2009;17(10):1964–1970. doi: 10.1038/oby.2009.116.
6. Bervoets L., Van Hoorenbeeck K., Kortleven I., Van Noten C., Hens N., Vael C. et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: A cross-sectional study. *Gut Pathog.* 2013;5(1):10. doi: 10.1186/1757-4749-5-10.
7. Sanchez M., Panahi S., Tremblay A. Childhood Obesity: A Role for Gut Microbiota? *Int J Environ Res Public Health*. 2014;12(1):162–175. doi: 10.3390/ijerph120100162.
8. Kundu P., Blacher E., Elinav E., Pettersson S. Our gut microbiome: the evolving inner self. *Cell*. 2017;171(7):1481–1493. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.024.
9. Satokari R., Gronroos T., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol.* 2009;48(1):8–12. doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x.
10. Mueller N.T., Whyatt R., Hoepner L., Oberfield S., Dominguez-Bello M.G., Widen E.M. et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(4):665–670. doi: 10.1038/ijo.2014.180.
11. Masukume G., Khashan A.S., Morton S.M.B., Baker P.N., Kenny L.C., McCarthy F.P. Cesarean section delivery and childhood obesity in a British longitudinal cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14(10):e0223856. doi: 10.1371/journal.pone.0223856.
12. Ahlqvist V.H., Persson M., Magnusson C., Berglund D. Elective and nonelective cesarean section and obesity among young adult male offspring: A Swedish population-based cohort study. *PLOS Medicine*. 2019;16(12):e1002996. doi: 10.1371/journal.pmed.1002996.
13. Yatsunenkov N., Rey F. E., Manary M. J., Trehan I., Dominguez-Bello M. G., Contreras M. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–227. doi: 10.1038/nature11053.
14. Лазарева О.А., Луцкий М.В. Влияние вида вскармливания на состояние здоровья детей. *Международный студенческий научный вестник*. 2016;4(9):154–155. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26245851>.
15. Ortega-Garcia J.A., Kloosterman N., Alvarez L., Tobarra-Sanchez E., Carceles-Alvarez A., Pastor-Valero R. et al. Full breastfeeding and obesity in children: A prospective study from birth to 6 years. *Child Obes.* 2018;14(5):327–337. doi: 10.1089/chi.2017.0335.
16. Triantis V., Bode L., Van Neerven R.J.J. Immunological Effects of Human Milk Oligosaccharides. *Front. Pediatr.* 2018;2(6):190. doi: 10.3389/fped.2018.00190.
17. Gómez-Gallego C., Morales J., Monleón D., du Toit E., Kumar H., Linderborg K., et al. Human Breast Milk NMR Metabolomic Profile across Specific Geographical Locations and Its Association with the Milk Microbiota. *Nutrients*. 2018;10(10):1355. doi: 10.3390/nu10101355.
18. Solís G., de Los Reyes-Gavilan C.G., Fernández N., Margolles A., Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*. 2010;16(3):307–310. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.02.004.
19. Gueimonde M., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Breast milk: A source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*. 2007;92(1):64–66. doi: 10.1159/000100088.
20. Bezirtzoglou E., Tsiotsias A., Welling G.W. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH) *Anaerobe*. 2011;17(6):478–482. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009.
21. Mohammadkhan A.I., Simpson E.B., Patterson S.G., Ferguson J.F. Development of the gut microbiome in children, and lifetime implications for obesity and cardiometabolic disease. *Children*. 2018;5(12):160. doi: 10.3390/children5120160.
22. Pärnänen K., Karkman A., Hultman J., Lyra Ch., Bengtsson-Palme J., Larsson D.G.J. et al. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistance and mobile genetic elements. *Nat Commun*. 2018;9(1):1–11. doi: 10.1038/s41467-018-06393-w.
23. Stokholm J., Schjørring S., Eskildsen C.E., Pedersen L., Bischoff A.L., Følsgaard N. et al. Antibiotic use during pregnancy alters the commensal vaginal microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(7):629–635. doi: 10.1111/1469-0691.12411.
24. Pacifici G. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(2):57–63. doi: 10.5414/cpp44057.
25. Mathew J.L. Effect of maternal antibiotics on breast feeding infants. *Postgrad Med J*. 2004;80(942):196–200. doi: 10.1136/pgmj.2003.011973.
26. Печуков Д.В., Турти Т.В., Беляева И.А., Тяжеева А.А. Микробиота кишечника у детей: от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(4):377–381. doi: 10.15690/pf.v13i4.1611.
27. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635–1638. doi: 10.1126/science.1110591.
28. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(31):11070–11075. doi: 10.1073/pnas.0504978102.
29. Prevden T., Scarpellini E., Milić N., Luzzo F., Abenavoli L. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(9):813–819. doi: 10.1080/17474124.2017.1343663.
30. Moore W.E., Holdeman L.V. Human fecal flora: The normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl Microbiol*. 1974;27(5):961–979. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4598229>.
31. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355–1359. doi: 10.1126/science.1124234.
32. Kolde R., Franzosa E.A., Rahnarvad G., Hall A.B., Vlamakis H., Stevens C. et al. Host genetic variation and its microbiome interactions within the Human Microbiome Project. *Genome Med*. 2018;10(1):6. doi: 10.1186/s13073-018-0515-8.
33. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Васюкова О.В., Окорков П.Л., Богова Е.А., Нагаева Е.В. и др. *Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков*. 2020. 58 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/ozhirenie_27.03.2020.pdf.
34. Pérusse L., Bouchard C. Role of genetic factors in childhood obesity and in susceptibility to dietary variations. *Ann Med*. 1999;31(1):19–25. doi: 10.1080/07853890.1999.11904395.

35. Speiser PW, Rudolf M.C., Anhalt H., Camacho-Hubner C., Chiarelli F., Eliakim A. et al. Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1871–1887. doi: 10.1210/jc.2004-1389.
36. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027–1031. doi: 10.1038/nature05414.
37. Finucane M.M., Sharpton T.J., Laurent T.J., Pollard K.S. A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the guts of the matter. *PLoS One.* 2014;9(1):e84689. doi: 10.1371/journal.pone.0084689.
38. Zhang H., DiBaise J.K., Zuccolo A., Kudrna D., Braidotti M., Yu Y. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(7):2365–2370. doi: 10.1073/pnas.0812600106.
39. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(4):894–899. doi: 10.1093/ajcn/88.4.894.
40. Kalliomäki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):534–538. doi: 10.1093/ajcn/87.3.534.
41. Duncan S.H., Lobley G.E., Holtrop G., Ince J., Johnstone A.M., Louis P., Flint H.J. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes.* 2008;32(11):1720–1724. doi: 10.1038/ijo.2008.155.
42. Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Ю.А. Ожирение и кишечная микробиота. *Медицинский совет.* 2017;19(1):139–140. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-139-141.
43. Armougom F., Henry M., Valette B., Raccach D., Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One.* 2009;4(9):e7125. doi: 10.1371/journal.pone.0007125.
44. Slattery J., MacFabe D.F., Frye R.E. The Significance of the Enteric Microbiome on the Development of Childhood Disease: A Review of Prebiotic and Probiotic Therapies in Disorders of Childhood. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;9:91–107. doi: 10.4137/CMed.S38338.
45. Tilg H., Moschen A.R. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014;63:1513–1521. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306928.
46. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I., Jansson J.K., Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220–230. doi: 10.1038/nature11550.
47. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V.D., Sokol H., Dore J. et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology.* 2009;9:123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123.
48. Rahat-Rozenbloom S., Fernandes J., Gloor G.B., Wolever T.M. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(12):1525–1531. doi: 10.1038/ijo.2014.46.
49. Turnbaugh PJ., Backhed F., Fulton L., Gordon J.I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2008;3(4):213–23. doi: 10.1016/j.chom.2008.02.015.
50. Patrone V., Vajana E., Minuti A., Callegari M.L., Federico A., Loguercio C. et al. Postoperative changes in fecal bacterial communities and fermentation products in obese patients undergoing bilio-intestinal bypass. *Frontiers in Microbiology.* 2016;7(200):1–10. doi: 10.3389/fmicb.2016.00200.
51. Abdallah Ismail N., Ragab S.H., Abd Elbaky A., Shoeib A.R., Alhosary Y., Fekry D. Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Arch Med Sci.* 2011;7(3):501–507. doi: 10.5114/aoms.2011.23418.
52. Chu H., Khosravi A., Kusumawardhani I.P., Kwon A.H.K., Vasconcelos A.C., Cunha L.D. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science.* 2016;352(6289):1116–1120. doi: 10.1126/science.aad9948.
53. Sears C.L. Enterotoxigenic Bacteroides Fragilis: A Rogue Among Symbiotes. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(2):349–369. doi: 10.1128/CMR.00053-08.
54. Murphy E.F., Cotter P.D., Healy S., Marques T.M., O'Sullivan O., Fouhy F. et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut.* 2010;59(12):1635–1642. doi: 10.1136/gut.2010.215665.
55. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2010;107(33):14691–14696. doi: 10.1073/pnas.1005963107.
56. Zhang J., Zheng Y., Guo Z., Qiao J., Gesudu Q., Sun Z. et al. The diversity of intestinal microbiota of Mongolians living in Inner Mongolia, China. *Benef Microbes.* 2013;4(4):319–328. doi: 10.3920/BM2013.0028.
57. Matsuyama M., Morrison M., Cao K.L., Pruill S., Davies P.W., Wall C. et al. Dietary intake influences gut microbiota development of healthy Australian children from the age of one to two years. *Scientific Reports.* 2019;9(1):12476. doi: 10.1038/s41598-019-48658-4.
58. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C., Bittinger K., Chen Y.Y., Keilbaugh S.A. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334(6052):105–108. doi: 10.1126/science.1208344.
59. Bai J., Hu Y., Bruner D.W. Composition of gut microbiota and its association with body mass index and lifestyle factors in a cohort of 7-18 years old children from the American Gut Project. *Pediatr Obes.* 2019;14(4):e12480. doi: 10.1111/ijpo.12480.
60. Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C.F., Gordon J.I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101(44):5718–5723. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
61. Semova I., Carten J.D., Stombaugh J., Mackey L.C., Knight R., Farber S.A., Rawls J.F. Microbiota Regulate Intestinal Absorption and Metabolism of Fatty Acids in the Zebrafish. *Cell Host Microbe.* 2012;12(3):277–288. doi: 10.1016/j.chom.2012.08.003.
62. Sun J., Qiao Y., Qi C., Jiang W., Xiao H., Shi Y., Le G.W. High-fat-diet-induced obesity is associated with decreased anti-inflammatory Lactobacillus reuteri sensitive to oxidative stress in mouse Peyer's patches. *Nutrition.* 2016;32(2):265–272. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.020.
63. Sanchez M., Panahi S., Tremblay A. Childhood obesity: a role for gut microbiota? *Int J Environ Res Public Health.* 2014;12(1):162–175. doi: 10.3390/ijerph120100162.
64. Cerdo T., Garcia-Santos J.A., Bermudez M.G., Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients.* 2019;11(3):635. doi: 10.3390/nu11030635.
65. Parekh P.J., Oldfield E.C. IV, Lamba A., David A. The Role of Gut Microflora in Obesity-Does the Data Provide an Option for Intervention? In: *Anti-Obesity Drug Discovery and Development.* Bentham Science Publishers: Oak Park, IL, USA; 2017. Vol. 3, pp. 204–227. Available at: https://www.researchgate.net/publication/326825463_The_Role_of_Gut_Microflora_in_Obesity_-_Does_the_Data_Provide_an_Option_for_Intervention.
66. Butel M.J., Waligora-Dupriet A.J. Probiotics and prebiotics: What are they and what can they do for us? In: *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology.* John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA; 2016. pp. 467–478. doi: 10.1002/9781118982907.ch30.
67. Safavi M., Farajian S., Kelishadi R., Mirlohi M., Hashemipour M. The Effects of Synbiotic Supplementation on Some Cardio-Metabolic Risk Factors in Overweight and Obese Children: a randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64(6):687–693. doi: 10.3109/09637486.2013.775224.
68. Shavakhi A., Minakari M., Firouzian H., Assali R., Hekmatdoost A., Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Amino transferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013;4(5):531–537. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733183>.
69. Eslamparast T., Poustchi H., Zamani F., Sharafkhan M., Malekzadeh R., Hekmatdoost A. Synbiotic Supplementation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):535–542. doi: 10.3945/ajcn.113.068890.
70. Eslamparast T., Zamani F., Hekmatdoost A., Sharafkhan M., Eghtesad S., Malekzadeh R., Poustchi H. Effects of Synbiotic Supplementation on Insulin Resistance in Subjects With the Metabolic Syndrome: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Br J Nutr.* 2014;112(3):438–445. doi: 10.1017/S0007114514000919.
71. Lee K., Paek K., Lee H.Y., Park J.H., Lee Y. Antiobesity effect of trans-10,cis-12-conjugated linoleic acid-producing Lactobacillus plantarum PL62 on diet-induced obese mice. *J Appl Microbiol.* 2007;103(4):1140–1146. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03336.x.
72. Kondo S., Xiao J.Z., Satoh T., Odamak T., Takahashi S., Sugahara H. et al. Antiobesity effects of Bifidobacterium breve strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010;74(8):1656–1661. doi: 10.1271/bbb.100267.
73. Ma X., Hua J., Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol.* 2008;49(5):821–830. doi: 10.1016/j.jhep.2008.05.025.
74. Yin Y.N., Yu Q.F., Fu N., Liu X.W., Lu F.G. Effects of four Bifidobacteria on obesity in high-fat diet induced rats. *World J Gastroenterol.* 2010;16(27):3394–3401. doi: 10.3748/wjg.v16.i27.3394.
75. Compare D., Coccoli P., Rocco A., Nardone O.M., De Maria S., Carteni M., Nardone G. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(6):471–476. doi: 10.1016/j.numecd.2012.02.007.

References

1. Abenavoli L., Scarpellini E., Colica C., Boccuto L., Salehi B., Sharifi-Rad J. et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients.* 2019;11(11):2690. doi: 10.3390/nu11112690.
2. Radzinskiy V.E., Botasheva T.L., Kotaysh G.A. *Obesity, diabetes, pregnancy. Versions and controversies, clinical practices and prospects.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 32 p. (In Russ.)
3. Chaput J.P., Despres J.P., Bouchard C., Tremblay A. Longer sleep duration associates with lower adiposity gain in adult short sleepers. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(5):752–756. doi: 10.1038/ijo.2011.110.
4. Zemel M.B., Thompson W., Milstead A., Morris K., Campbell P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes. Res.* 2004;12(4):582–590. doi: 10.1038/oby.2004.67.
5. Chaput J.P., Leblanc C., Perusse L., Despres J.P., Bouchard C., Tremblay A. Risk factors for adult overweight and obesity in the quebec family study: Have we been barking up the wrong tree? *Obesity.* 2009;17(10):1964–1970. doi: 10.1038/oby.2009.116.
6. Bervoets L., Van Hoorenbeek K., Kortleven I., Van Noten C., Hens N., Vael C. et al. Differences in gut microbiota composition between obese and

- lean children: A cross-sectional study. *Gut Pathog.* 2013;5(1):10. doi: 10.1186/1757-4749-5-10.
7. Sanchez M., Panahi S., Tremblay A. Childhood Obesity: A Role for Gut Microbiota? *Int J Environ Res Public Health.* 2014;12(1):162–175. doi: 10.3390/ijerph120100162.
 8. Kundu P., Blacher E., Elinav E., Pettersson S. Our gut microbiome: the evolving inner self. *Cell.* 2017;171(7):1481–1493. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.024.
 9. Satokari R., Gronroos T., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol.* 2009;48(1):8–12. doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x.
 10. Mueller N.T., Whyatt R., Hoepner L., Oberfield S., Dominguez-Bello M.G., Widen E.M. et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):665–670. doi: 10.1038/ijo.2014.180.
 11. Masukume G., Khashan A.S., Morton S.M.B., Baker P.N., Kenny L.C., McCarthy F.P. Cesarean section delivery and childhood obesity in a British longitudinal cohort study. *PLoS ONE.* 2019;14(10):e0223856. doi: 10.1371/journal.pone.0223856.
 12. Ahlqvist V.H., Persson M., Magnusson C., Berglund D. Elective and nonelective cesarean section and obesity among young adult male offspring: A Swedish population-based cohort study. *PLoS Medicine.* 2019;16(12):e1002996. doi: 10.1371/journal.pmed.1002996.
 13. Yatsunenko N., Rey F.E., Manary M.J., Trehan I., Dominguez-Bello M.G., Contreras M. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222–227. doi: 10.1038/nature11053.
 14. Lazareva O.A., Lushchik M.V. Effect of the type of feeding on the health condition of children. *Mezhdunarodnyy nauchnyy vestnik = International student research bulletin.* 2016;4(9):154–155. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26245851>.
 15. Ortega-Garcia J.A., Kloosterman N., Alvarez L., Tobarra-Sanchez E., Carceles-Alvarez A., Pastor-Valero R. et al. Full breastfeeding and obesity in children: A prospective study from birth to 6 years. *Child Obes.* 2018;14(5):327–337. doi: 10.1089/chi.2017.0335.
 16. Triantis V., Bode L., Van Neerven R.J.J. Immunological Effects of Human Milk Oligosaccharides. *Front. Pediatr.* 2018;2(6):190. doi: 10.3389/fped.2018.00190.
 17. Gómez-Gallego C., Morales J., Monleón D., du Toit E., Kumar H., Linderborg K., et al. Human Breast Milk NMR Metabolomic Profile across Specific Geographical Locations and Its Association with the Milk Microbiota. *Nutrients.* 2018;10(10):1355. doi: 10.3390/nu10101355.
 18. Solís G., de Los Reyes-Gavilán C.G., Fernández N., Margolles A., Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe.* 2010;16(3):307–310. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.02.004.
 19. Gueimonde M., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Breast milk: A source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology.* 2007;92(1):64–66. doi: 10.1159/000100088.
 20. Bezirtzoglou E., Tsiotsias A., Welling G.W. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe.* 2011;17(6):478–482. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009.
 21. Mohammadkhan A.I., Simpson E.B., Patterson S.G., Ferguson J.F. Development of the gut microbiome in children, and lifetime implications for obesity and cardiometabolic disease. *Children.* 2018;5(12):160. doi: 10.3390/children5120160.
 22. Pärnänen K., Karkman A., Hultman J., Lyra Ch., Bengtsson-Palme J., Larsson D.G.J. et al. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistance and mobile genetic elements. *Nat Commun.* 2018;9(1):1–11. doi: 10.1038/s41467-018-06393-w.
 23. Stokholm J., Schjørring S., Eskildsen C.E., Pedersen L., Bischoff A.L., Følsgaard N. et al. Antibiotic use during pregnancy alters the commensal vaginal microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(7):629–635. doi: 10.1111/1469-0691.12411.
 24. Ici G. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44(2):57–63. doi: 10.5414/cpp44057.
 25. Mathew J.L. Effect of maternal antibiotics on breast feeding infants. *Postgrad Med J.* 2004;80(942):196–200. doi: 10.1136/pgmj.2003.011973.
 26. Pechkurov D.V., Turti T.V., Belyaeva I.A., Tjazheva A.A. Intestinal Microflora in Children: from Formation Disturbances Prophylaxis to Preventing Non-Infectious Diseases. *Pediatrics farmakologiya = Pediatric pharmacology.* 2016;13(4):377–381. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v13i4.1611.
 27. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635–1638. doi: 10.1126/science.1110591.
 28. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(31):11070–11075. doi: 10.1073/pnas.0504978102.
 29. Preveden T., Scarpellini E., Milić N., Luzzo F., Abenavoli L. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(9):813–819. doi: 10.1080/17474124.2017.1343663.
 30. Moore W.E., Holdeman L.V. Human fecal flora: The normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl Microbiol.* 1974;27(5):961–979. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4598229>.
 31. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312(5778):1355–1359. doi: 10.1126/science.1124234.
 32. Kolde R., Franzosa E.A., Rahnnavard G., Hall A.B., Vlamakis H., Stevens C. et al. Host genetic variation and its microbiome interactions within the Human Microbiome Project. *Genome Med.* 2018;10(1):6. doi: 10.1186/s13073-018-0515-8.
 33. Peterkova V.A., Bezlepina O.B., Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Bogova E.A., Nagayeva E.V. et al. *Diagnostics and treatment of obesity in children and adolescents*; 2020. 58 p. Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/ozhirenie_27.03.2020.pdf.
 34. Pérusse L., Bouchard C. Role of genetic factors in childhood obesity and in susceptibility to dietary variations. *Ann Med.* 1999;31(1):19–25. doi: 10.1080/07853890.1999.11904395.
 35. Speiser P.W., Rudolf M.C., Anhalt H., Camacho-Hubner C., Chiarelli F., Eliakim A. et al. Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1871–1887. doi: 10.1210/jc.2004-1389.
 36. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027–1031. doi: 10.1038/nature05414.
 37. Finucane M.M., Sharpston T.J., Laurent T.J., Pollard K.S. A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the guts of the matter. *PLoS One.* 2014;9(1):e84689. doi: 10.1371/journal.pone.0084689.
 38. Zhang H., DiBaise J.K., Zuccolo A., Kudrna D., Braidotti M., Yu Y. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(7):2365–2370. doi: 10.1073/pnas.0812600106.
 39. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(4):894–899. doi: 10.1093/ajcn/88.4.894.
 40. Kalliomäki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):534–538. doi: 10.1093/ajcn/87.3.534.
 41. Duncan S.H., Lobley G.E., Holtrop G., Ince J., Johnstone A.M., Louis P., Flint H.J. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes.* 2008;32(11):1720–1724. doi: 10.1038/ijo.2008.155.
 42. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Dmitrieva Y.A. Obesity and intestinal microbiota. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2017;19:139–140. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-139-141.
 43. Armougom F., Henry M., Viallettes B., Raccach D., Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One.* 2009;4(9):e7125. doi: 10.1371/journal.pone.0007125.
 44. Slattey J., MacFabe D.F., Frye R.E. The Significance of the Enteric Microbiome on the Development of Childhood Disease: A Review of Prebiotic and Probiotic Therapies in Disorders of Childhood. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;9:91–107. doi: 10.4137/CMPE.S38338.
 45. Tilg H., Moschen A.R. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014;63:1513–1521. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306928.
 46. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I., Jansson J.K., Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220–230. doi: 10.1038/nature11550.
 47. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V.D., Sokol H., Dore J. et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology.* 2009;9:123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123.
 48. Rahat-Rozenbloom S., Fernandes J., Gloor G.B., Wolever T.M. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(12):1525–1531. doi: 10.1038/ijo.2014.46.
 49. Turnbaugh P.J., Backhed F., Fulton L., Gordon J.I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2008;3(4):213–223. doi: 10.1016/j.chom.2008.02.015.
 50. Patrone V., Vajana E., Minuti A., Callegari M.L., Federico A., Loguercio C. et al. Postoperative changes in fecal bacterial communities and fermentation products in obese patients undergoing bilio-intestinal bypass. *Frontiers in Microbiology.* 2016;7(200):1–10. doi: 10.3389/fmicb.2016.00200.
 51. Abdallah Ismail N., Ragab S.H., Abd Elbaky A., Shobeib A.R., Alhosary Y., Fekry D. Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Arch Med Sci.* 2011;7(3):501–507. doi: 10.5114/aoms.2011.23418.
 52. Chu H., Khosravi A., Kusumawardhani I.P., Kwon A.H.K., Vasconcelos A.C., Cunha L.D. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science.* 2016;352(6289):1116–1120. doi: 10.1126/science.aad9948.
 53. Sears C.L. Enterotoxigenic Bacteroides Fragilis: A Rogue Among Symbiotes. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(2):349–369. doi: 10.1128/CMR.00053-08.
 54. Murphy E.F., Cotter P.D., Healy S., Marques T.M., O'Sullivan O., Fouhy F. et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut.* 2010;59(12):1635–1642. doi: 10.1136/gut.2010.215665.
 55. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2010;107(33):14691–14696. doi: 10.1073/pnas.1005963107.
 56. Zhang J., Zheng Y., Guo Z., Qiao J., Gesudu Q., Sun Z. et al. The diversity of intestinal microbiota of Mongolians living in Inner Mongolia, China. *Benef Microbes.* 2013;4(4):319–328. doi: 10.3920/BM2013.0028.
 57. Matsuyama M., Morrison M., Cao K.L., Pruihl S., Davies P.S.W., Wall C. et al. Dietary intake influences gut microbiota development of healthy Australian children from the age of one to two years. *Scientific Reports.* 2019;9(1):12476. doi: 10.1038/s41598-019-48658-4.
 58. Wu G.D., Chen J., Hoffmann K., Bittinger K., Chen Y.Y., Keilbaugh S.A. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334(6052):105–108. doi: 10.1126/science.1208344.

59. Bai J., Hu Y., Bruner D.W. Composition of gut microbiota and its association with body mass index and lifestyle factors in a cohort of 7-18 years old children from the American Gut Project. *Pediatr. Obes.* 2019;14(4):e12480. doi: 10.1111/jipo.12480.
60. Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C.F., Gordon J.I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101(44):15718–15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
61. Semova I., Carten J.D., Stombaugh J., Mackey L.C., Knight R., Farber S.A., Rawls J.F. Microbiota Regulate Intestinal Absorption and Metabolism of Fatty Acids in the Zebrafish. *Cell Host Microbe.* 2012;12(3):277–288. doi: 10.1016/j.chom.2012.08.003.
62. Sun J., Qiao Y., Qi C., Jiang W., Xiao H., Shi Y., Le G.W. High-fat-diet-induced obesity is associated with decreased antiinflammatory Lactobacillus reuteri sensitive to oxidative stress in mouse Peyer's patches. *Nutrition.* 2016;32(2):265–272. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.020.
63. Sanchez M., Panahi S., Tremblay A. Childhood obesity: a role for gut microbiota?. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;12(1):162–175. doi: 10.3390/ijerph120100162.
64. Cerdó T., García-Santos J.A., Bermúdez M.G., Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients.* 2019;11(3):635. doi: 10.3390/nu11030635.
65. Parekh P.J., Oldfield E.C. IV, Lamba A., David A. The Role of Gut Microflora in Obesity-Does the Data Provide an Option for Intervention? In: *Anti-Obesity Drug Discovery and Development*. Bentham Science Publishers: Oak Park, IL, USA; 2017. Vol. 3, pp. 204–227. Available at: https://www.researchgate.net/publication/326825463_The_Role_of_Gut_Microflora_in_Obesity_-_Does_the_Data_Provide_an_Option_for_Intervention.
66. Butel M.J., Waligora-Dupriet A.J. Probiotics and prebiotics: What are they and what can they do for us? In: *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA; 2016. pp. 467–478. doi: 10.1002/9781118982907.ch30.
67. Safavi M., Farajian S., Kelishadi R., Mirlolhi M., Hashemipour M. The Effects of Synbiotic Supplementation on Some Cardio-Metabolic Risk Factors in Overweight and Obese Children: a randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64(6):687–693. doi: 10.3109/09637486.2013.775224.
68. Shavakhi A., Minakari M., Firouzian H., Assali R., Hekmatdoost A., Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013;4(5):531–537. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733183>.
69. Eslamparast T., Poustchi H., Zamani F., Sharafkhan M., Malekzadeh R., Hekmatdoost A. Synbiotic Supplementation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):535–542. doi: 10.3945/ajcn.113.068890.
70. Eslamparast T., Zamani F., Hekmatdoost A., Sharafkhan M., Eghtesad S., Malekzadeh R., Poustchi H. Effects of Synbiotic Supplementation on Insulin Resistance in Subjects With the Metabolic Syndrome: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Br J Nutr.* 2014;112(3):438–445. doi: 10.1017/S0007114514000919.
71. Lee K., Paek K., Lee H.Y., Park J.H., Lee Y. Antiobesity effect of trans-10,cis-12-conjugated linoleic acid-producing Lactobacillus plantarum PL62 on diet-induced obese mice. *J Appl Microbiol.* 2007;103(4):1140–1146. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03336.x.
72. Kondo S., Xiao J.Z., Satoh T., Odamaki T., Takahashi S., Sugahara H. et al. Antiobesity effects of Bifidobacterium breve strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010;74(8):1656–1661. doi: 10.1271/bbb.100267.
73. Ma X., Hua J., Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol.* 2008;49(5):821–830. doi: 10.1016/j.jhep.2008.05.025.
74. Yin Y.N., Yu Q.F., Fu N., Liu X.W., Lu F.G. Effects of four Bifidobacteria on obesity in high-fat diet induced rats. *World J Gastroenterol.* 2010;16(27):3394–3401. doi: 10.3748/wjg.v16.i27.3394.
75. Compare D., Coccoli P., Rocco A., Nardone O.M., De Maria S., Carteni M., Nardone G. Gut–liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(6):471–476. doi: 10.1016/j.numecd.2012.02.007.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: 79166020368@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Скоробогатова Екатерина Владимировна, к.м.н., заведующая отделением педиатрии № 2, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: katrinscor@mail.ru

Айсанова Марьят Романовна, аспирантка кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: maryat@inbox.ru

Бочарова Татьяна Ивановна, врач отделения педиатрии № 2, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: dr.bocharova@yandex.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Honoured Doctor of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Ekaterina V. Skorobogatova, Cand. of Sci. (Med.), head of the Department of Pediatrics No. 2, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: katrinscor@mail.ru

Maryat R. Aysanova, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: maryat@inbox.ru

Tatyana I. Bocharova, physician of the Department of Pediatrics No. 2, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: dr.bocharova@yandex.ru