

Особенности микробиоты кишечника детей, рожденных путем операции кесарева сечения, и ее коррекция

О.В. Дедикова^{1✉}, olga.dedikova74@yandex.ru, И.Н. Захарова¹, А.Е. Кучина¹, И.В. Бережная¹, Н.Г. Сугян^{1,2}, М.Д. Ардатская³

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

² Химкинская центральная клиническая больница; 141407, Россия, Московская область, Химки, Куркинское шоссе, д. 11

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

Резюме

Введение. Изучение кишечной микробиоты детей, рожденных путем операции кесарева сечения, и ее коррекции является актуальной задачей на сегодняшний день.

Цель. Изучить процесс формирования микробиоты кишечника здоровых детей, родившихся путем операции кесарева сечения, и возможности его коррекции с помощью пробиотического препарата, содержащего штамм *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 здоровых новорожденных. Из них 59 завершили исследование: основную группу составили 36 детей, рожденных путем операции планового кесарева сечения, и 23 младенца, рожденные естественным путем, – группа контроля. Новорожденные основной группы исследования были случайным образом рандомизированы в подгруппы, одна из которых получала пробиотический препарат, содержащий штамм *L. reuteri* DSM 17938 (подгруппа L), вторая его не получала (подгруппа O). В течение всего периода участия в исследовании дети находились исключительно на грудном вскармливании. Анализ кишечной микробиоты проводился с помощью метода секвенирования 16S рРНК, дополнительно оценивалась метаболическая активность кишечной микробиоты методом газожидкостной хроматографии.

Результаты и обсуждение. По данным проведенного метагеномного анализа таксономическое богатство и биологическое разнообразие микробиоты кишечника у детей подгруппы L увеличились в 3-й временной промежуток, что показывает активное влияние данного штамма на микробиоту младенцев к 30-му дню приема. При анализе данных газожидкостной хроматографии наблюдалась более выраженная динамика показателей короткоцепочечных жирных кислот у детей в подгруппе L: они были в большей степени приближены к показателям детей группы контроля (естественные роды). Также у детей в этой подгруппе реже возникали проблемы со стулом, аллергия, они реже болеют респираторными заболеваниями в течение года. В исследовании показана связь между способом родоразрешения и динамикой антропометрических параметров.

Заключение. Прием пробиотического препарата, содержащего штамм *L. reuteri* DSM 17938, оказал значимое влияние на формирование микробиоты к 30-му дню жизни. Ежедневное длительное добавление пробиотического препарата, содержащего штамм *L. reuteri* DSM 17938, может профилактировать ранний дисбиоз микробиоты и оказывать протективное действие в более позднем возрастном периоде.

Ключевые слова: способ родоразрешения, короткоцепочечные жирные кислоты, *L. reuteri* DSM 17938, 16S рРНК, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, микробная колонизация, пробиотики

Для цитирования: Дедикова ОВ, Захарова ИН, Кучина АЕ, Бережная ИВ, Сугян НГ, Ардатская МД. Особенности микробиоты кишечника детей, рожденных путем операции кесарева сечения, и ее коррекция. *Медицинский совет*. 2024;18(1):176–188. <https://doi.org/10.21518/ms2024-005>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intestinal microbiota features of children born by cesarean section and its correction

Olga V. Dedikova^{1✉}, olga.dedikova74@yandex.ru, Irina N. Zakharova¹, Anastasiya E. Kuchina¹, Irina V. Berezhnaya¹, Narine G. Sugyan^{1,2}, Maria D. Ardatskaya³

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

² Khimki Central Clinical Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia

³ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Introduction. Studying the gut microbiota of C-section newborns and its correction is a topical problem at present.

Aim. To study the process of gut microbiota formation in healthy C-section infants, and the option for its correction using a *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 probiotic.

Materials and methods. A total of 80 healthy newborns were included in the study. Of these, 59 completed the study: the treatment group consisted of 36 elective caesarean (EC)-section infants and the control group was made up of 23 vaginally delivered infants. Newborns of the treatment study group were randomized into subgroups, one of which received the *L. reuteri strain DSM 17938* (L subgroup) probiotic, and the second one did not receive it (O subgroup). During the entire period of the study, infants were exclusively breastfed. The gut microbiota was analysed with the 16S rRNA sequencing method, and the metabolic activity of the gut microbiota was additionally assessed using gas-liquid chromatography.

Results and discussion. The metagenomic analysis showed that the taxonomic richness and biological diversity of the gut microbiota in L subgroup infants increased in time interval 3, which indicated the active effect of the strain on the infant microbiota by Exposure Day 30. The gas-liquid chromatography analysis showed more pronounced changes in short-chain fatty acids in infants of the L subgroup: they were more similar to the findings in the control group (vaginal delivery). Also, bowel problems and allergies occurred less frequently in infants of this subgroup and they less frequently suffered from respiratory diseases during the year. The study showed the association between the mode of delivery and changes in anthropometric measurements.

Conclusion. The use of *L. reuteri strain DSM 17938* probiotic had a significant effect on the formation of the microbiota by the 30th day of age. A daily long-term addition of a *L. reuteri strain DSM 17938* probiotic can prevent early microbiota dysbiosis and have a protective effect in later age period.

Keywords: mode of delivery, short-chain fatty acids, *L. reuteri DSM 17938*, 16S rRNA, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, microbial colonization, probiotics

For citation: Dedikova OV, Zakharova IN, Kuchina AE, Berezhnaya IV, Sugian NG, Ardatskaya MD. Intestinal microbiota features of children born by cesarean section and its correction. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):176–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-005>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ранняя микробная колонизация кишечника закладывает основу адекватного развития ребенка в более позднем возрасте [1–4]. Тип родоразрешения может быть одной из причин, которые влияют на микробиоту кишечника младенцев. В научных исследованиях показано, что у детей, рожденных путем кесарева сечения (КС), нарушается естественная передача микробов от матери к новорожденному, что может приводить к нарушению формирования микробиоты кишечника [5–7]. Несмотря на значительное количество публикаций, недостаточно изученным остается вопрос о способах коррекции кишечной микробиоты и возрасте начала ее проведения. Разработка направленной на микробиоту терапии все еще находится на ранних стадиях и сталкивается со следующими большими проблемами:

- стандартизированный отбор микробиоты, секвенирование и анализ;
- индивидуальные динамические вариации кишечной микробиоты;
- безопасность, переносимость, эффективность и методы коррекции.

Применение пробиотиков – наиболее перспективный метод коррекции микробиоты, но в различных работах изучалось влияние разных штаммов, поэтому очень важно продолжать исследования в этом направлении.

Цель исследования – изучение процесса формирования микробиоты кишечника здоровых детей, родившихся путем операции КС, и его коррекция с помощью пробиотического препарата, содержащего штамм *Lactobacillus reuteri DSM 17938*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Ретроспективно-проспективное рандомизированное исследование с группой контроля. Продолжительность исследования для каждого включенного младенца составила 16 нед.: 4 нед. приема исследуемого продукта и 12 нед. последующего наблюдения. Через 3–4 года после окончания активной стадии исследования (прием пробиотического препарата, содержащего штамм *L. reuteri DSM 17938*, и исследование образцов кала) провели оценку текущего статуса детей, рожденных путем операции КС, опросным методом.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Информированное согласие законных представителей новорожденных детей на участие в исследовании получено до начала исследования.

В исследование были включены 80 здоровых младенцев, все они соответствовали критериям включения, из них 59 новорожденных завершили исследование: 36 детей, рожденных путем операции планового КС (основная группа), и 23 младенца, рожденные естественным путем (группа контроля). Младенцы, включенные в основную группу исследования, были случайным образом рандомизированы в подгруппы приема пробиотического препарата, содержащего штамм *L. reuteri DSM 17938* (подгруппа L), и без приема (подгруппа O) в соотношении 1 : 1. В течение всего периода участия в исследовании дети находились исключительно на грудном вскармливании. Анализ кишечной микробиоты проводился с помощью метода 16S pPHK, а также оценивалась метаболическая активность кишечной микробиоты методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Образцы

кала собирали не позднее 72 ч после рождения, а также на 14-й день жизни $\pm$ 3 дня, 30-й день жизни $\pm$ 3 дня и 112-й день жизни $\pm$ 3 дня.

Дети соответствовали следующим критериям включения:

- гестационный возраст не менее 37 и не более 41 нед.;
- возраст включения в исследование – не более 48 ч;
- достаточная масса тела при рождении и оценка по шкале Апгар 8 или выше в течение первых 5 мин;
- без врожденных аномалий и (или) клинических или физических изменений;
- преимущественно грудное вскармливание в течение первых дней жизни (более 50%);
- родители готовы соблюдать режим исключительно грудного вскармливания и диетические рекомендации на протяжении всего периода исследования;
- готовность родителей заполнять дневник.

Критерии исключения:

- хронические заболевания или серьезные нарушения состояния здоровья у матери или ребенка;
- заболевания желудочно-кишечного тракта у матери или ребенка;
- задержка в развитии;
- врожденные пороки развития;
- прием антибиотиков матерью (перорально и (или) вагинально) и (или) прием пробиотиков в течение последнего триместра беременности;
- общая анестезия во время операции КС.

Причины досрочного прекращения участия в исследовании:

- отзыв информированного согласия;
- несоблюдение графика приема продукта;
- несоблюдение режима дозирования продукта;
- несоблюдение графика визитов;
- несоблюдение процедур исследования;
- переход на смешанное или искусственное вскармливание.

Количество детей, завершивших исследование, и причины исключения из исследования представлены в табл. 1.

Все младенцы, включенные в исследование, были не старше 2 дней на момент первого визита (V1): средний возраст составлял 1,0 дня (варьирует от 0 до 2 дней) у младенцев, рожденных путем операции планового КС и естественных родов (ЕР). Наследственная

предрасположенность к заболеваниям желудочно-кишечного тракта была зарегистрирована у 1 (4,2%) младенца, рожденного путем операции планового КС и получившего пробиотический препарат, содержащий штамм *L. reuteri* DSM 17938. Распределение по полу в общем составе было примерно одинаковым: мальчики – 38 (47,5%), девочки – 42 (52,5%), при этом в подгруппе L в результате случайной рандомизации девочек было больше, чем мальчиков – 18 (75%) и 6 (25%) соответственно. В подгруппе O мальчиков – 15 (60%), девочек – 10 (40%); в группе контроля мальчиков – 17 (54,8%) и девочек – 14 (45,2%) (табл. 2).

Исследование образцов фекалий (меконий и кал) на метаболическую активность кишечной микрофлоры (изучение короткоцепочечных жирных кислот (КЖК)) проводили методом ГЖХ на базе клинично-диагностической лаборатории «Унимед» (Москва). Были определены КЖК: уксусная, пропионовая, изомасляная, масляная, изовалериановая, валериановая, изокапроновая и капроновая в кале младенцев исследуемых групп. Для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника был рассчитан анаэробный индекс (АИ).

Метагеномный анализ состава микробных сообществ образцов кала по 3 и 4 регионам гена *16S rRNA* проводился лабораторией «Геномед» (Москва). Для выделения ДНК и пробоподготовки всех образцов кала использовался набор QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit по протоколу производителя. Контроль качества индексированных библиотек проводился с помощью Qubit™ dsDNA BR Assay Kit и LabChip GX Touch HT Nucleic Acid Analyzer. Все образцы были объединены в единый пул эквимоларно. Далее его разводили до 4 нМ, а затем проводили реакцию денатурации щелочью и повторно разводили до 10 пМ с добавлением 20% библиотеки Phix. Образцы секвенировались на приборе MiSeq Illumina с использованием набора MiSeq Reagent Kit v3 (600 циклов). Секвенирование было выполнено для 236 образцов. Был проведен контроль качества сырых прочтений. Согласно распределению длин прочтений, все прочтения (как прямые, так и обратные) имеют длину 300–301 пара оснований. Анализ числа, длины и качества прочтений выполнен с помощью программы FastQC v0.11.5. Филогенетический

● **Таблица 1.** Общая характеристика исследованных детей, n (%)

● **Table 1.** General characteristics of the study infants, n (%)

Характеристика	Всего (N = 80)	Основная группа (N = 49)		Группа контроля (N = 31)
		Подгруппа L (N = 24)	Подгруппа O (N = 25)	
Завершили исследование	59 (73,8%)	16 (66,7%)	20 (80,0%)	23 (74,2%)
Исключены из исследования	21 (26,3%)	8 (33,3%)	5 (20,0%)	8 (25,8%)
Причины исключения				
Отзыв информированного согласия	6 (7,5%)	2 (8,3%)	3 (12,0%)	1 (3,2%)
Несоблюдение графика посещений	6 (7,5%)	4 (16,7%)	1 (4,0%)	1 (3,2%)
Несоблюдение процедур исследования	9 (11,3%)	2 (8,3%)	1 (4,0%)	6 (19,4%)

● **Таблица 2.** Характеристика детей, включенных в группы исследования
 ● **Table 2.** Characteristics of the infants included in the study groups

Показатель		Всего (n = 80)	Основная группа (N = 49)		Группа контроля (n = 31)
			Подгруппа L (n = 24)	Подгруппа O (n = 25)	
Тип родоразрешения	Кесарево сечение	49 (61,3%)	24 (100,0%)	25 (100,0%)	0
	Естественные роды	31 (38,8%)	0	0	31 (100,0%)
Возраст (дни)*	n	80	24	25	31
	M (SD)	0,7 (0,6)	0,7 (0,6)	0,8 (0,6)	0,6 (0,6)
	Min – max	0–2	0–2	0–2	0–2
	Me	1	1	1	1
	Q ₁ –Q ₃	0,0–1,0	0,0–1,0	0,0–1,0	0,0–1,0
Пол	Мужской	38 (47,5%)	6 (25%)	15 (60%)	17 (54,8%)
	Женский	42 (52,5%)	18 (75%)	10 (40%)	14 (45,2%)
Средняя масса тела при рождении, г		3342	3294	3312	3400
Предрасположенность к заболеваниям ЖКТ	Есть	1 (1,3%)	1 (4,2%)	0	0
	Нет	78 (98,7%)	23 (95,8%)	25 (100%)	30 (100%)
	Неизвестно	0	0	0	1
Предрасположенность к аллергии	Есть	0	0	0	0
	Нет	79 (98,8%)	24 (100%)	25 (100%)	30 (100%)
	Неизвестно	1 (1,2%)	0	0	1

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

* Возраст рассчитывается как количество полных дней с даты рождения до даты/времени посещения.

состав бактериальных сообществ на разных таксономических уровнях определяли в ходе сравнения нуклеотидных последовательностей 16S рРНК с эталонными последовательностями рРНК из базы данных SILVA SSU r138.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Microsoft Excel 2019. Полученные данные анализировали с применением параметрических и непараметрических методов статистики. Однородность выборки подтверждали критерием Уилкоксона, для подтверждения нормального распределения выборки использовался критерий χ^2 Пирсона. Для оценки статистически значимых различий выборок использовался критерий Манна – Уитни. Непараметрический статистический анализ проводился для оценки истинного числа видов в исследуемых образцах с использованием метода складного ножа (jackknife).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Приведены данные по оценке содержания КЖК в кале у детей, родившихся путем планового КС и ЕР (группа контроля). Методом ГЖХ-анализа были определены КЖК: уксусная (C2), пропионовая (C3), изомасляная (изо-C4), масляная (C4), изовалериановая (изо-C5), валериановая (C5), изокапроновая (изо-C6) и капроновая (C6) в кале младенцев исследуемых групп.

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК (C2–C6), профилей C2–C4, значений анаэробных

индексов, суммарного относительного содержания изокислот р (изоCn) в кале представлены в табл. 3. Исходно абсолютная концентрация КЖК в кале у детей группы КС снижена в 1,5 раза по сравнению с группой контроля (ЕР), что свидетельствует о снижении численности и активности представителей микробиоты.

В профиле C2–C4 кислот ($pCn = S (C2 + C3 + C4) / Cn$) у детей группы КС отмечается повышение относительного содержания уксусной и масляной кислоты при снижении уровня пропионовой кислоты. Как известно, продуцентами уксусной кислоты являются не только представители молочнокислой (бифидобактерии и лактобациллы), но и аэробной флоры (стрептококки, стафилококки и др.), поэтому ее повышение можно рассматривать с позиции дисбаланса экосистемы, также сопровождающегося изменением количественного состава анаэробных микроорганизмов, продуцирующих пропионовую и масляную кислоту. При этом профиль кислот группы контроля (ЕР) может определяться составом и спектром вагинальных микроорганизмов. При проведении линейного регрессионного анализа с расчетом коэффициента достоверности аппроксимации (рис. 1) выявлены достоверные различия в показателях относительного содержания C2–C4 кислот между группами.

Для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника был рассчитан АИ – отношение суммы концентраций (C) восстановленных кислот к менее восстановленным:

● **Таблица 3.** Результаты изучения абсолютной концентрации короткоцепочечных жирных кислот (C2–C6), профилей C2–C4, значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изокилот p (изоCn) в кале у детей исследуемых групп

● **Table 3.** The results of the assay of the absolute concentration of short-chain fatty acids (C2–C6), C2–C4 profiles, anaerobic index values, the relative total content of isoacids p(isoCn) in feces in infants of the study groups

Показатель	Естественные роды		Кесарево сечение		
	(точка 0, до 72 ч)	(точка 1, 14-й день)	(точка 0)	(точка 1, подгруппа 0)	(точка 1, подгруппа L)
Σ (C2–C6), мг/г	1,567 ± 0,459	2,682 ± 0,699	0,987 ± 0,310	1,598 ± 0,524	3,53 ± 1,021
Уксусная кислота (pC2, ед.)	0,876 ± 0,028*	0,910 ± 0,031	0,904 ± 0,024*	0,904 ± 0,021	0,910 ± 0,029
Пропионовая кислота (pC3, ед.)	0,101 ± 0,016*	0,079 ± 0,019**	0,057 ± 0,018*	0,062 ± 0,014	0,063 ± 0,017
Масляная кислота (pC4, ед.)	0,023 ± 0,012*	0,011 ± 0,009	0,039 ± 0,015*	0,034 ± 0,017	0,027 ± 0,011
АИ (ед.)	-0,151 ± 0,024*	-0,098 ± 0,016	-0,106 ± 0,012*	-0,106 ± 0,014	-0,098 ± 0,017
ΔАИ (динамика/лечение)		0,052	ΔАИ (N) = 0,045 ед.	ΔАИ лечение = -0,000 ед. ΔАИ (N1 точка) = -0,008 ед.	ΔАИ лечение = 0,008 ед. ΔАИ (N1 точка) = 0,000 ед.
pИзоCn	0,071 ± 0,028	0,048 ± 0,011*	0,088 ± 0,021	0,079 ± 0,010***	0,051 ± 0,009**

Примечание. АИ – анаэробный индекс. М ± m – p < 0,05.

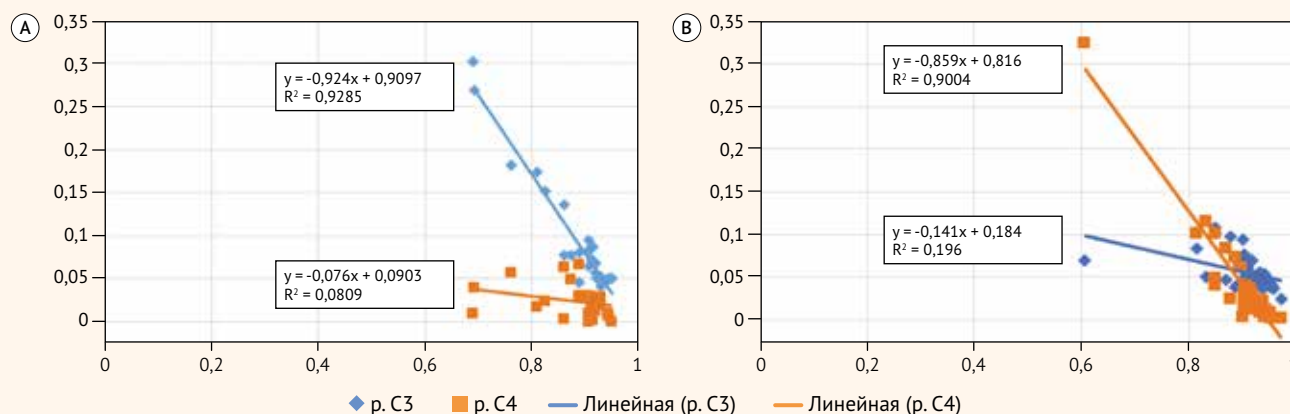
* По сравнению показателей групп ЕР и КС точки 0.

** По сравнению показателей исследуемых групп точек 0 и 1.

*** По сравнению показателей групп ЕР и КС точки 1.

● **Рисунок 1.** Показатели относительного содержания C2–C4 кислот (0–72 ч)

● **Figure 1.** Values of the relative content of C2–C4 acids (0–72 h)



А – естественные роды; В – кесарево сечение.

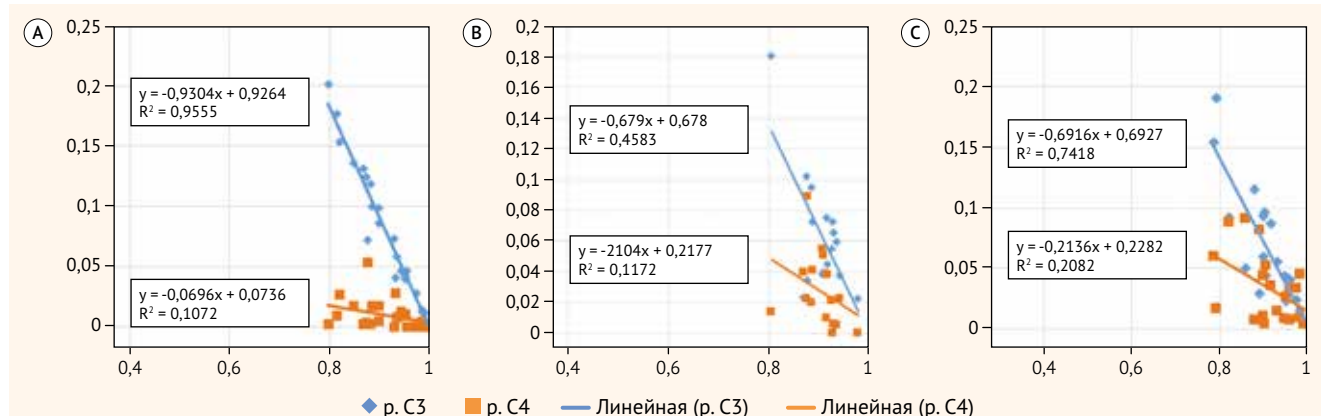
(C_{пропионовая} + C_{масляная}) / C_{уксусная} [8]. Значения АИ у детей группы КС отклонены в область слабоотрицательных значений по сравнению с группой контроля (ЕР), что свидетельствует об аэробизации среды, приводящей к активизации аэробных популяций микроорганизмов, также обладающих протеолитической активностью, что выражается повышением суммарного содержания изокилот. Изменение продукции изокилот объясняется увеличением активности аэробной микробиоты (кишечные палочки, фекальные стрептококки рассматриваются как сильнейшие протеолитики) [9, с. 230; 10]. Через 14 дней в контрольной группе (ЕР) отмечалось повышение абсолютного суммарного содержания КЖК. В профиле C2–C4 кислот происходит повышение относительного содержания уксусной кислоты при снижении уровней пропионовой и масляной кислоты; значения АИ отклоняются в область слабоотрицательных значений; отмечается снижение уровня изокилот. В данном случае изменения в профиле кислот, а именно повышение относительного содержания уксусной кислоты, можно связать

с увеличением количества и активности представителей молочнокислой флоры.

На фоне курса приема пробиотика в подгруппе детей, получавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, отмечается повышение суммарного содержания КЖК, тенденция к формированию профиля C2–C4 кислот, аналогичного профилю детей, рожденных естественным путем. У детей, не получавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, отмечается также тенденция к нормализации параметров КЖК, однако несколько менее выраженная по сравнению с подгруппой детей, получавших *L. reuteri* DSM 17938 (рис. 2).

Несмотря на отсутствие достоверности анализируемых данных по относительному содержанию C2–C4 кислот между подгруппами детей, получавших пробиотический препарат, содержащий штамм *L. reuteri* DSM 17938, и не получавших его, можно отметить более выраженную динамику показателей КЖК у детей в подгруппе L. При этом значения АИ и уровень изокилот в кале у детей в подгруппе L были сопоставимы со значениями группы контроля (ЕР).

● **Рисунок 2.** Показатели относительного содержания C2–C4 кислот (14 дней)
 ● **Figure 2.** Values of the relative content of C2–C4 acids (14 days)



A – естественные роды; B – кесарево сечение, подгруппа L; C – кесарево сечение, подгруппа O.

Таким образом, результаты ГЖХ показали, что использование пробиотического препарата, содержащего штамм *L. reuteri* DSM 17938, помогает модифицировать микробиоту (или ее метаболическую активность) младенцев, родившихся путем КС, что сопоставимо с микробиотой здоровых младенцев, рожденных естественным путем. Но для получения более убедительных данных изменения метаболической активности индигенной микробиоты в пользу применения *L. reuteri* DSM 17938 требуется исследование параметров КЖК в более отдаленные сроки.

Данные метагеномного анализа состава микробных сообществ

В ходе анализа была проведена оценка биологического разнообразия внутри одной исследуемой группы – оценка альфа-разнообразия, а также проведено сравнение биологического разнообразия между различными группами (бета-разнообразие). В исследовании применили наиболее широко используемые для характеристики разнообразия сообществ индексы – Шеннона и Чао1. Индекс Шеннона используется для количественной оценки биоразнообразия и учитывает число таксономических групп бактерий, которые существуют в образце, и относительное число бактерий, которые существуют для каждой выявленной таксономической группы, т. е. позволяет оценить видовое богатство бактерий и изобилие видов. Индекс Чао1 используется для оценки общего количества таксонов в группе. Чем больше значение индекса, тем больше таксонов в рассматриваемой группе и биологического богатства.

Для образцов из подгруппы детей, принимавших пробиотический препарат, содержащий штамм *L. reuteri* DSM 17938, была выявлена статистически значимая разница в разнообразии Чао1 между первым и последним визитом (p -value = 0,001272) (рис. 3). В образцах, взятых в 3-й временной промежуток (30-й день $\pm$ 3 дня), обнаруживалось наибольшее биологическое разнообразие (по сравнению с разнообразием, которое оценивалось в другие периоды времени), которое к 4-му периоду (112-й день $\pm$ 3 дня) снижалось. Для группы образцов, полученных от детей, составивших группу контроля (EP), не наблюдалось изменения распределения индексов

разнообразия. Для образцов из группы детей, не принимавших пробиотический препарат, содержащий штамм *L. reuteri* DSM 17938, также была выявлена статистически значимая разница в разнообразии Чао1 между первым (0–72 ч) и четвертым визитом (112-й день $\pm$ 3 дня) (p -value = 2,055e-05).

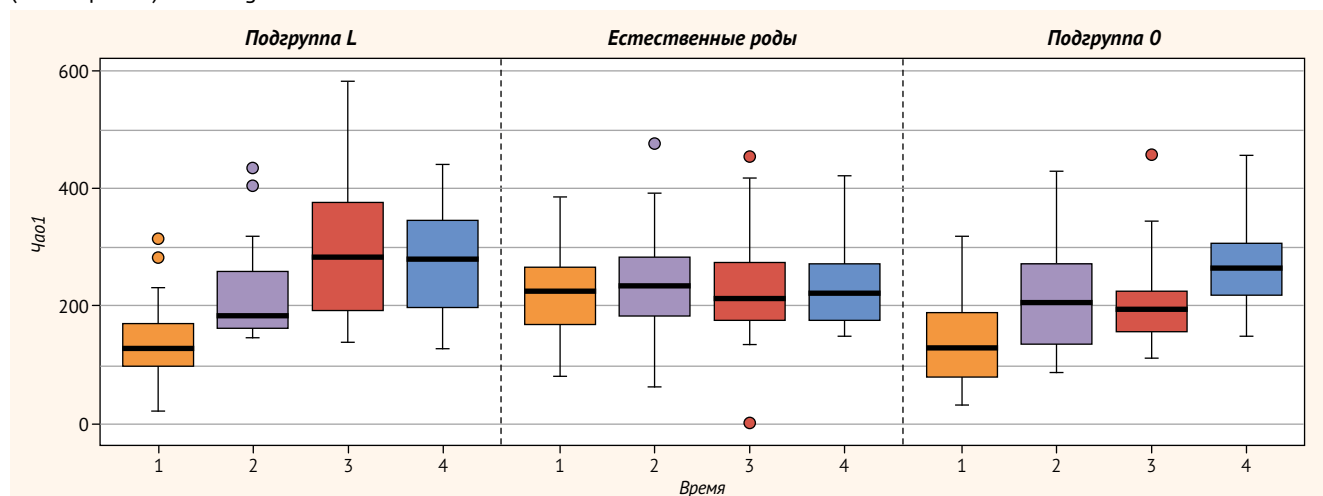
В образцах детей в подгруппе L была выявлена статистически значимая разница в разнообразии индекса Шеннона между первым (0–72 ч) и последним визитом (112-й день $\pm$ 3 дня) (p -value = 0,05435). Наблюдается значительное увеличение медианы индексов разнообразия между визитом 1 (0–72 ч) и 4 (112-й день $\pm$ 3 дня). В образцах детей в подгруппе O была также выявлена статистически значимая разница в разнообразии индекса Шеннона между первым и последним визитом (p -value = 0,0003649), т. е. биологическое разнообразие у детей, не принимавших пробиотический препарат, содержащий штамм *L. reuteri* DSM 17938, увеличивается от 1-го визита (0–72 ч) к 4-му (112-й день $\pm$ 3 дня), но при этом показатели ниже, чем в подгруппе детей, принимавших пробиотический препарат, содержащий штамм *L. reuteri* DSM 17938. В образцах детей группы контроля (EP) не наблюдается изменения распределения индексов разнообразия (рис. 4).

Сравнение распределений индексов разнообразия Чао1 внутри групп, выделенных в зависимости от типа родоразрешения, показывает следующее (рис. 5):

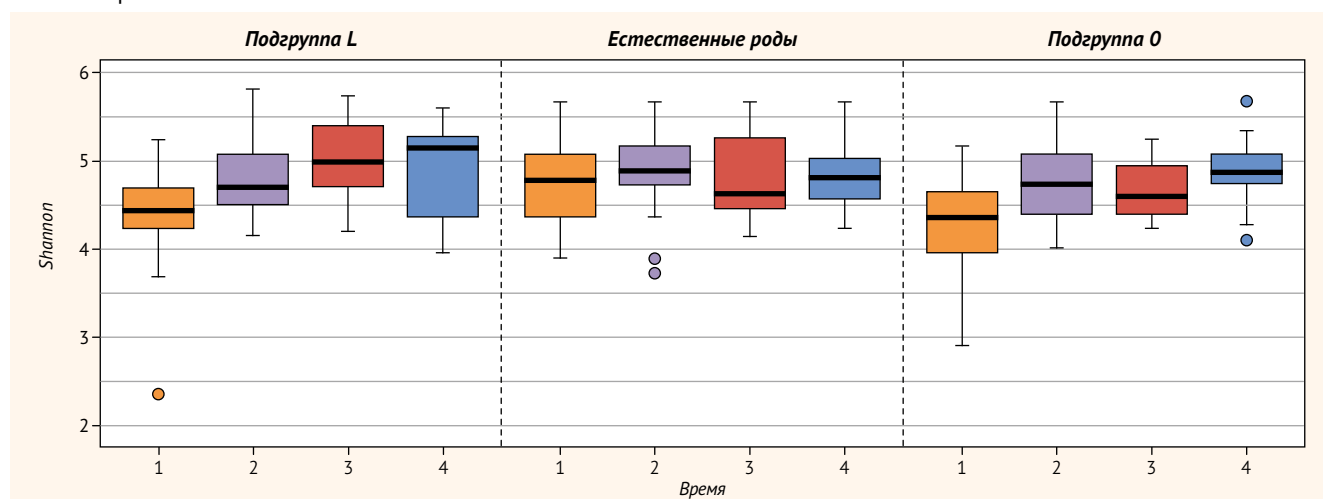
- в образцах кала детей группы контроля (EP), как и ожидалось, не наблюдается изменения распределения индексов разнообразия, так как они не подвергались влиянию никаких известных внешних рассматриваемых факторов;
- в образцах кала детей с типом родоразрешения «плановое КС» была выявлена статистически значимая разница в разнообразии индекса Чао1 между первым (0–72 ч) и последним визитом (112-й день $\pm$ 3 дня) (p -value = 2,971e-05), т. е. биологическое разнообразие кишечной микробиоты детей с типом родоразрешения «плановое КС» увеличивается к 112-му дню жизни.

При сравнении распределений разнообразия по индексу Шеннона также не наблюдается значительного изменения в образцах детей в группе контроля (EP), но

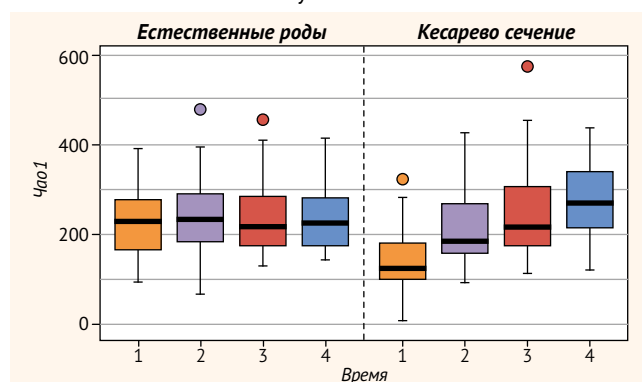
● **Рисунок 3.** Диаграмма распределения индексов альфа-разнообразия по Чao1 с учетом периода визита (4 временные точки) и приема препарата
 ● **Figure 3.** Diagram of alpha diversity indices distribution using the Chao1, taking into account the period of the visit (4 time points) and drug intake



● **Рисунок 4.** Диаграмма распределения индексов альфа-разнообразия по индексу Шеннона с учетом приема препарата для 4 временных точек
 ● **Figure 4.** Boxplot of alpha diversity indices distribution using the Shannon index, taking into account drug intake for 4 time points



● **Рисунок 5.** Диаграмма размаха распределения индексов альфа-разнообразия по индексу Чao1 в разные временные точки с учетом типа родоразрешения
 ● **Figure 5.** Boxplot of the alpha diversity indices distribution range using the Chao1 at different time points, taking into account the mode of delivery



при этом наблюдается изменение распределения индексов разнообразия у детей из групп планового КС (подгруппы L и O) от рождения к 112-му (± 3 дня) дню жизни (рис. 6).

Образцы из группы планового КС показали значительно меньшее разнообразие индекса Чao1 при первом визите (0–72 ч), чем образцы из группы ЕР (p-value для образцов в подгруппе L по сравнению с образцами, полученными от детей группы контроля (ЕР), – 0,007907; p-value для образцов детей в подгруппе O по сравнению с образцами, полученными у детей группы контроля (ЕР), – 0,0043). К четвертому визиту разнообразие индекса Чao1 в образцах кала детей в подгруппе L уже значительно не отличается от образцов детей из группы контроля (ЕР) (p-value = 0,317).

В ходе изучения образцов кала было установлено, что у детей с типом родоразрешения «плановое

КС» наблюдается большее количество бактерий родов *Rothia*, *Acinetobacter*, *Cutibacterium*, при этом у детей группы контроля (EP) наблюдается большее количество бактерий родов *Clostridium sensu stricto*, *Escherichia – Shigella*, *Bifidobacterium*, *Bacterioides*, *Veillonella*, *Parabacterioides* (рис. 7).

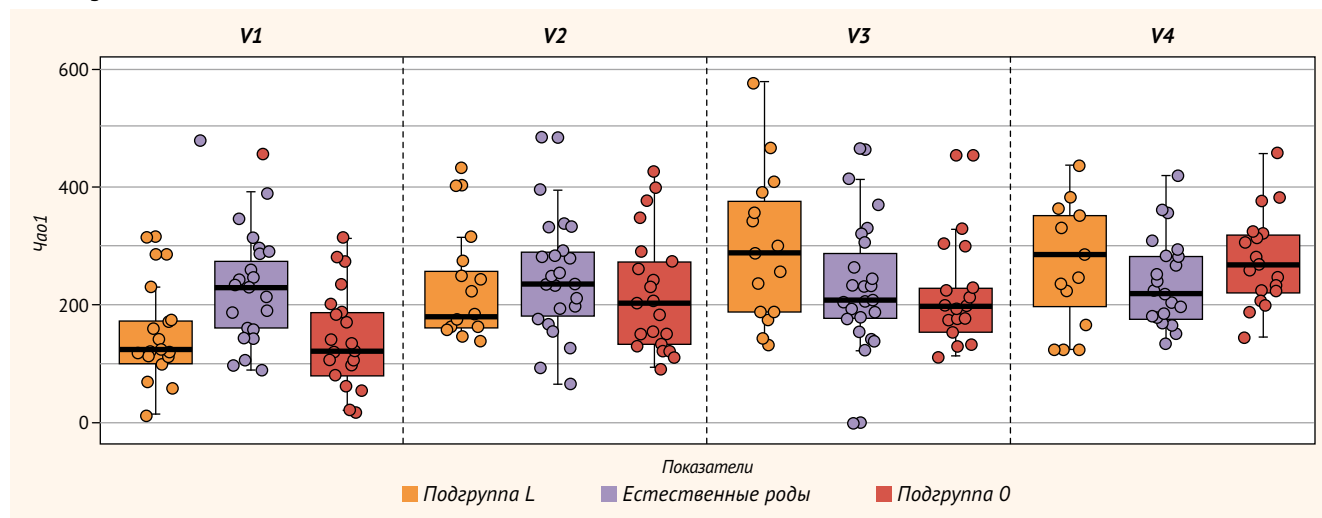
В ходе сравнительной оценки родов бактерий в образцах в зависимости от приема пробиотического штамма было выявлено, что у детей в подгруппе L число бактерий родов *Bifidobacterium*, *Veillonella*, *Haemophilus*, *Clostridium sensu stricto*, *Escherichia – Shigella* от 1-го визита к 4-му увеличивается; число бактерий родов *Cutibacterium*, *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* от 1-го визита к 4-му уменьшается. В то время как у детей, не принимавших пробиотический штамм (подгруппа O), число бактерий рода *Streptococcus*, *Clostridium sensu stricto*,

Lactobacillus максимально на 2-м визите, к 4-му визиту их количество в образцах снижается. Число бактерий рода *Enterococcus* увеличивается к 3-му визиту, к 4-му количество бактерий данного рода снижается. Число бактерий рода *Cutibacterium*, *Acinetobacter* уменьшается от 1-го к 4-му визиту (рис. 8).

Статистически значимые различия в составе микробиоты между подгруппами детей L/O были выявлены на 3-м визите (30-й день $\pm$ 3 дня). Таксономическое богатство и биологическое разнообразие в подгруппе детей, принимавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, увеличивались, т. е. прием пробиотического штамма оказал максимальное влияние на микробиоту кишечника к 30-му дню жизни (через 3 нед. приема). При этом статистически значимые различия между подгруппой детей, принимавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, и группой контроля (EP) отсутствуют

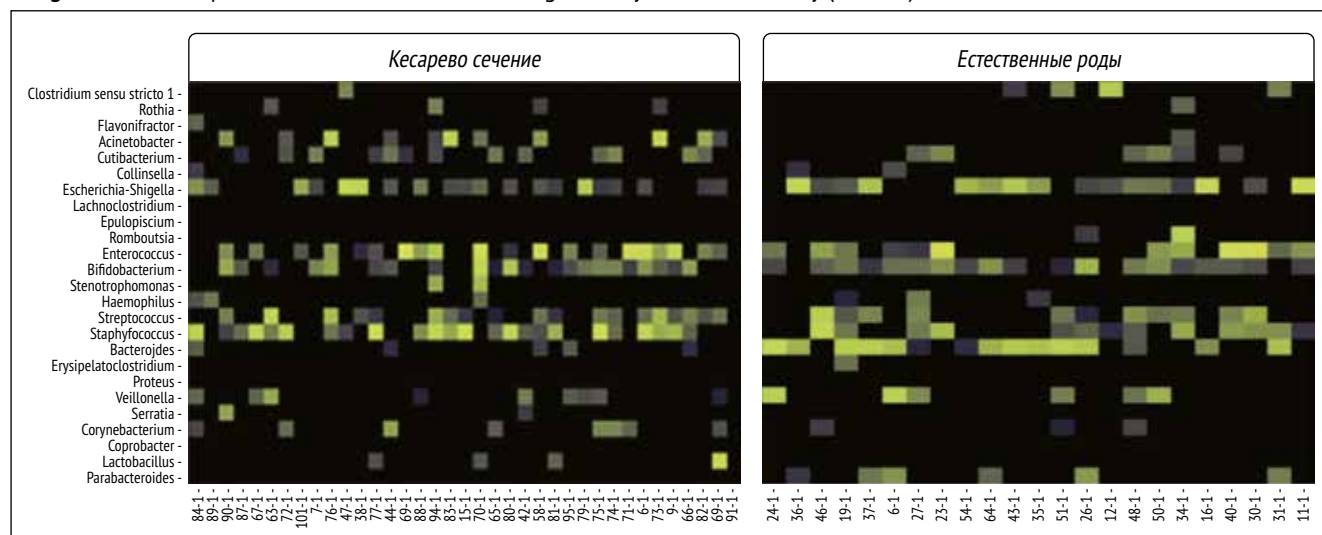
● **Рисунок 6.** Диаграмма распределения индексов альфа-разнообразия по индексу Чоу1 с учетом времени визита и приема препаратов

● **Figure 6.** Boxplot of the alpha diversity indices distribution using the Chao1, taking into account the time of visit and drug intake

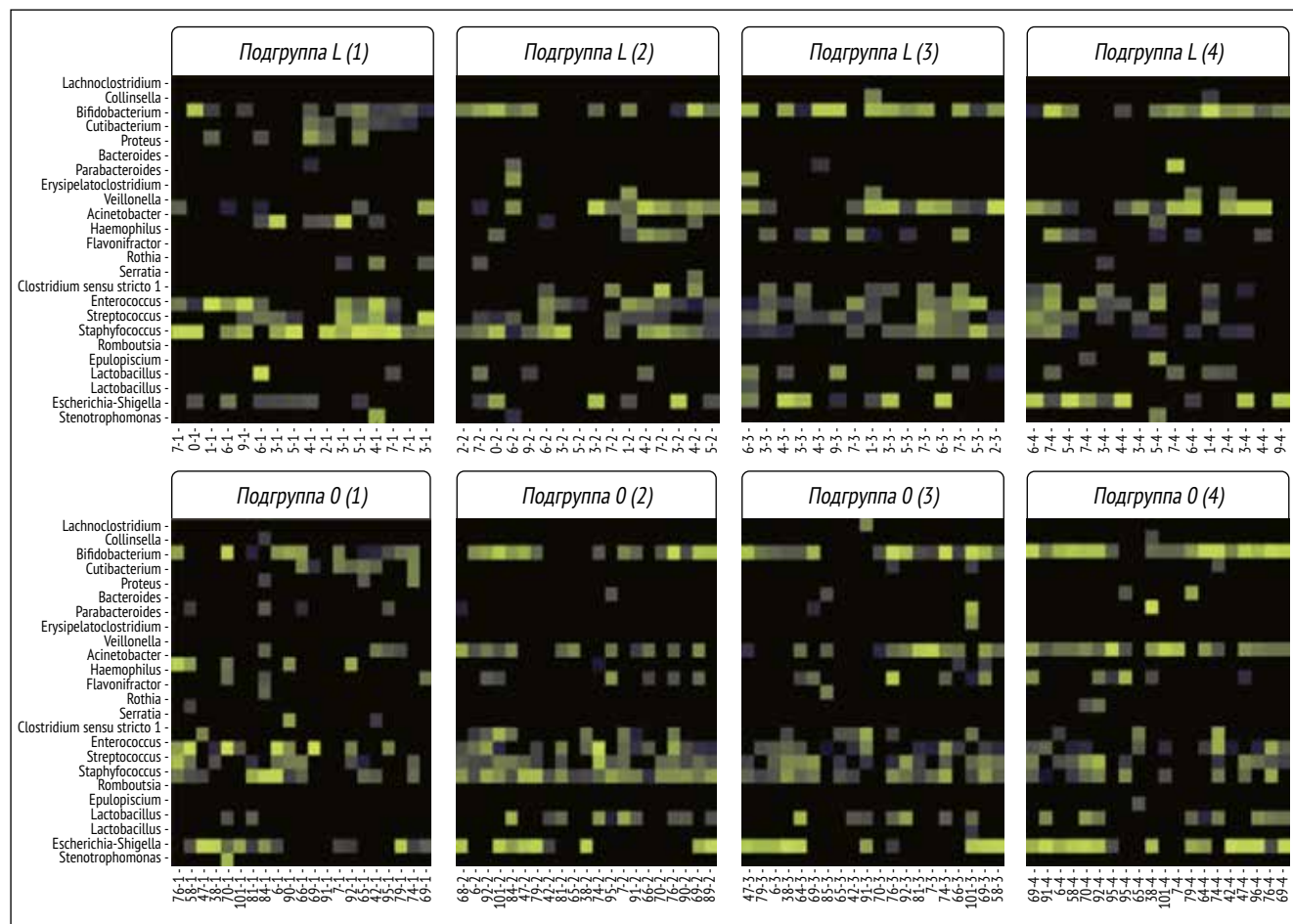


● **Рисунок 7.** Тепловая карта наиболее распространенных родов бактерий в зависимости от типа родоразрешения (0–72 ч)

● **Figure 7.** Heat map of the most common bacterial genera by mode of delivery (0–72 h)



- **Рисунок 8.** Тепловая карта наиболее распространенных родов бактерий в подгруппах L/0 (визиты 1–4)
 ● **Figure 8.** Heat map of the most common bacterial genera in L/0 subgroups (visits 1–4)



в данный период, что может говорить о том, что благодаря приему пробиотического штамма *L. reuteri* DSM 17938 состав микробиоты кишечника детей, рожденных путем планового КС, приблизился к составу микробиоты детей группы контроля (ЕР). К 112-му дню жизни не наблюдалось статистически значимой разницы между всеми группами, что говорит о выравнивании состава микробиоты к возрасту 4 мес., но при этом значение медианы таксономического богатства и биологического разнообразия в подгруппе детей, принимавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, было выше, чем в группе без его приема.

Динамика антропометрических параметров

Сводные данные о массе тела и росте младенцев, завершивших исследование, представлены по посещениям в табл. 4 и 5. Исходная масса тела, измеренная на визите 1, была несколько ниже у детей, рожденных путем планового КС, по сравнению с детьми, рожденными путем вагинальных родов: средняя масса детей в подгруппе L составила $3294,4 \pm 285,1$ г ($P = 0,395$), в подгруппе O – $3312,0 \pm 106,7$ г ($P = 0,546$), в группе контроля (ЕР) – $3400,4 \pm 147,7$ г ($P = 1,279$).

Критерий Манна – Уитни подтверждает наличие статистически значимых различий в динамике таких показателей, как масса тела и рост от первого визита (0–72 ч) к четвертому (112-й день ± 3 дня), в подгруппе

детей, принимавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, и приближается к показателям детей в группе контроля (ЕР) (рис. 9).

Данные проспективного анализа (опросный метод)

Методом опроса была проведена оценка текущего статуса детей, рожденных путем планового КС и принимавших участие в исследовании. Был опрошен 21 ребенок из 36 (58%): 7 детей подгруппы, принимавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938 (43,7%), и 14 детей подгруппы, не принимавших его (70%). На момент опроса средний возраст детей составил 3 года 2 мес. Продолжительность грудного вскармливания составила от 3,5 мес. до 2 лет 8 мес.

Наличие отягощенного аллергоанамнеза наблюдалось у 2 детей в подгруппе L (29%) и у 5 в подгруппе O (36%) (рис. 10). Проблемы со стулом после окончания активной фазы исследования также наблюдались несколько чаще у детей в подгруппе O – 8 детей (57%) по сравнению с детьми в подгруппе L – 3 ребенка (43%) (рис. 11). Дети подгруппы L реже болеют острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в течение года (не чаще 1 раза в месяц) – 3 ребенка (43%), в то время как дети подгруппы O болеют чаще – 9 детей (64%) (рис. 12). Эпизоды бронхообструкции отсутствовали у опрошенных детей подгруппы L и наблюдались у 2 детей подгруппы O.

ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование микробиоты зависит от многих факторов, но способ родоразрешения является наиболее критическим. Дети, рожденные путем операции КС, лишены контакта с микробиотой влагалища и фекалий матери, в результате наблюдаются отклонения в формировании микробиоты, особенно в первые месяцы жизни [11, 12].

В различных исследованиях было показано длительное отсутствие *Bacteroides* у детей, рожденных путем КС, причем их отсутствие обнаруживалось после как планового КС, так и экстренного.

Была доказана связь с отсроченной колонизацией *Bacteroides* и сниженным ответом Th1 в течение первых 2 лет жизни. В эксперименте было показано влияние *Bacteroides* на иммунную систему, в частности,

● **Таблица 4.** Сводные данные по массе тела, г

● **Table 4.** Summary of body weight data, g

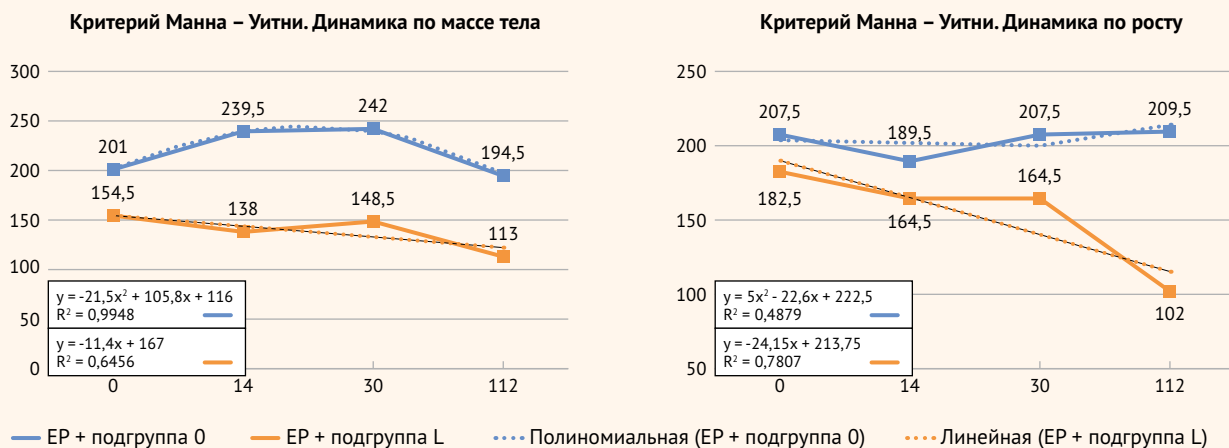
Визит	Статистический критерий	Подгруппа L (n = 16)		Подгруппа 0 (n = 20)		Группа контроля (n = 23)	
		Значение	Изменение	Значение	Изменение	Значение	Изменение
V1	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 3294,4 (534,9) 2290–4300 3250,0 2952,0–3585,0	–	20 3312,0 (228,0) 2850–3730 3290,0 3172,5–3730,0	–	23 3400,4 (341,5) 2790–4200 3380,0 3195,0–3610,0	–
V2	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 3671,3 (640,0) 2460–4750 3655,0 3225,0–40370,5	16 376,9 (188,4) 170–450 405,0 272,0–452,5	20 3696,5 (257,5) 3300–4100 3700,0 3487,5–3912,5	20 384,5 (192,3) 370–450 410,0 315,0–412,5	23 3677,4 (281,3) 3200–4200 3630,0 3400,0–3850,0	23 277,0 (138,5) 410–0,0 250,0 205,0–240,0
V3	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 4290,1 (663,5) 3130–5150 4360,0 3735,0–4857,5	16 995,8 (358,8) 840–850 1100,0 782,5–850,0	20 4324,2 (323,0) 3710–4780 4350,0 4087,0–4600,0	20 1012,2 (313,8) 860–1050 1060,0 915,0–1100,0	23 4275,3 (396,5) 3520–4800 4380,0 3940,0–4595,0	23 874,9 (298,0) 730–600 1000,0 745,0–985,0
V4	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 6526,9 (845,0) 5100–8000 6250,0 5997,5–6992,5	16 3232,5 (614,8) 2810–3700 3000,0 3045,0–3407,5	20 6491,5 (495,2) 5250–7200 6400,0 6175,0–6912,5	20 3179,5 (430,4) 2400–3470 3110,0 3002,5–3412,5	23 6635,2 (724,0) 5274–8300 6500,0 6247,5–7080,0	23 3234,7 (652,1) 2484–4100 3120,0 3052,5–3470,0

● **Таблица 5.** Сводные данные по росту, см

● **Table 5.** Summary of height data, cm

Визит	Статистические критерии	Подгруппа L (n = 16)		Подгруппа 0 (n = 20)		Группа контроля (n = 23)	
		Значение	Изменение	Значение	Изменение	Значение	Изменение
V1	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 52,3 (2,1) 48–56 52,0 51,0–53,0	–	20 51,8 (1,7) 48–54 52,0 50,8–54,0	–	23 51,8 (1,6) 49–54 52,0 50,0–53,0	–
V2	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 53,1 (2,2) 50–57 53,0 51,5–54,3	16 0,8 (0,6) 1–2 1,0 0,5–1,3	20 52,6 (1,5) 49–55,5 53,0 51,8–53,6	20 0,9 (0,6) 1–1,5 1,0 0,6–1,0	23 52,9 (1,4) 51–55 53,0 51,8–54,0	1,2 (0,5) 0–3 1,0 1,8–1,0
V3	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 54,5 (2,2) 50–58 55,0 53,0–55,4	16 2,3 (0,7) 2–2 3,0 2,0–2,4	20 55,0 (1,4) 53–58 55,0 54,0–55,6	20 3,2 (1,3) 4–5 3,0 2,6–3,3	23 55,0 (1,3) 53–57 55,0 54,0–56,5	23 3,2 (1,1) 3–4 3,0 3,3–4,0
V4	n M (SD) Min – max Me Q ₁ –Q ₃	16 61,2 (2,7) 56–66 61,0 59,5–62,6	16 8,9 (2,1) 8–10 9,0 8,5–9,6	20 62,6 (1,6) 58–65 63,0 62,0–63,1	20 10,8 (2,2) 10–11 11,0 10,1–11,3	23 62,7 (2,1) 59,5–66,5 63,0 61,0–64,3	23 10,9 (1,7) 10,5–12,5 11,0 11,0–11,3

● **Рисунок 9.** Критерий Манна – Уитни от первого визита (0–72 ч) к четвертому (112-й день $\pm$ 3 дня)
 ● **Figure 9.** Mann–Whitney test from visit 1 (0–72 hours) to visit 4 (day 112 $\pm$ 3 days)



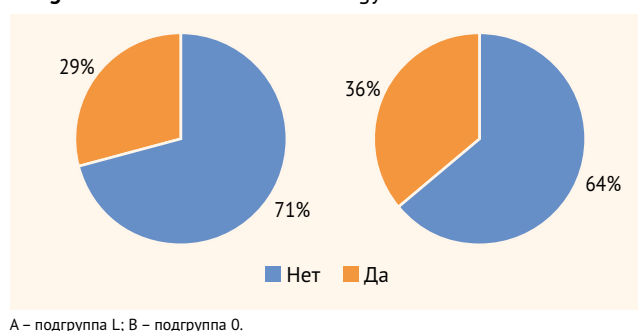
EP – естественные роды. А – динамика по массе тела; В – динамика по росту.

поверхностный полисахарид *Bacteroides fragilis* распознается Toll-подобными рецепторами 2-го типа (TLR-2), что запускает синтез интерлейкина-10 и других цитокинов, которые влияют на баланс Th1/Th2 и способствуют иммуноtolерантности [13]. У детей, рожденных путем КС, наблюдается более высокий риск развития инфекционных и неинфекционных заболеваний, таких как аллергия, диабет, целиакия и ожирение [14–18].

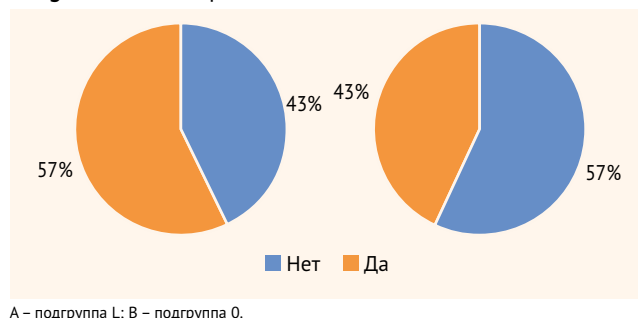
В исследовании показано, что у детей, рожденных путем операции планового КС, отсутствовали такие виды бактерий, как *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, которые обнаруживались в образцах фекалий детей, рожденных естественным путем, при этом присутствовали бактерии родов *Rothia*, *Acinetobacter*, *Cutibacterium*, что соответствует данным других исследований [19]. По нашим данным проспективного анализа (3–4-й год жизни), у детей, рожденных путем операции планового КС и не принимавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, чаще возникали проявления аллергии и проблемы со стулом. Дети, не принимавшие пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, чаще болеют ОРВИ в течение года, чем дети, принимавшие его. Это подтверждает данные ранее проведенных исследований и гипотезы о возможном сдвиге в запуске адаптивных процессов иммунитета [11, 20, 21].

В исследовании мы показали связь между способом родоразрешения и антропометрическими параметрами, что согласуется с данными ранее проведенных исследований. Дети, рожденные путем операции планового КС, изначально имели более низкие показатели массы тела и роста, чем дети, рожденные естественным путем [22], при этом динамика роста и массы у детей, принимавших пробиотический штамм *L. reuteri* DSM 17938, была статистически значимо выше, чем в подгруппе детей, не принимавших его, и приближалась к показателям детей в группе контроля (EP). Это согласуется с данными ранее проведенных исследований, в которых наблюдалась связь между ранней микробиотой и увеличением массы тела [23, 24].

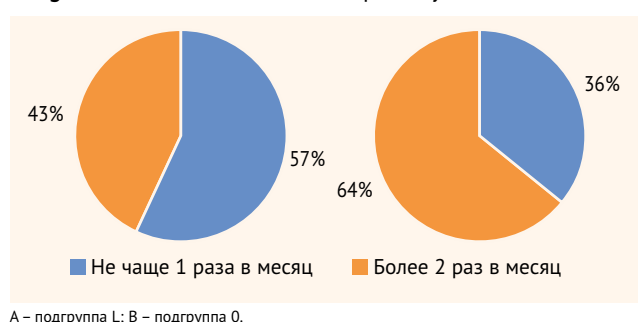
● **Рисунок 10.** Проявления аллергии
 ● **Figure 10.** Presentations of allergy



● **Рисунок 11.** Проблемы со стулом
 ● **Figure 11.** Bowel problems



● **Рисунок 12.** Частота заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями
 ● **Figure 12.** Incidence of acute respiratory viral infections



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные нашего исследования позволяют сделать вывод, что способ родоразрешения является одним из наиболее значимых факторов, влияющих на становление микробиоты кишечника детей, а также о том, что коррекцию микробиоты необходимо начинать в наиболее раннем периоде, в частности сразу после родов. Прием пробиотического штамма *L. reuteri* DSM 17938 оказал

существенное влияние на становление микробиоты кишечника детей, рожденных путем планового КС, к 30-му дню жизни и помог предотвратить ранний дисбиоз микробиоты, вызванный оперативным родоразрешением, а также оказал протективное действие в более позднем возрастном периоде.



Поступила / Received 02.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.01.2024
Принята в печать / Accepted 22.01.2024

Список литературы / References

1. Hwang JS, Im CR, Im SH. Immune disorders and its correlation with gut microbiome. *Immune Netw.* 2012;12(4):129–138. <https://doi.org/10.4110/in.2012.12.4.129>.
2. Ling Z, Xiao H, Chen W. Gut Microbiome: The Cornerstone of Life and Health. *Advanced Gut & Microbiome Research.* 2022;9894812. <https://doi.org/10.1155/2022/9894812>.
3. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016;22(10):1187–1191. <https://doi.org/10.1038/nm.4176>.
4. Kerr CA, Grice DM, Tran CD, Bauer DC, Li D, Hendry P, Hannan GN. Early life events influence whole-of-life metabolic health via gut microflora and gut permeability. *Crit Rev Microbiol.* 2015;41(3):326–340. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.837863>.
5. Garcia Rodenas CL, Lepage M, Ngom-Bru C, Fotiou A, Papagaroufalos K, Berger B. Effect of Formula Containing *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on Fecal Microbiota of Infants Born by Cesarean-Section. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(6):681–687. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001198>.
6. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
7. Hoang DM, Levy EI, Vandenplas Y. The impact of Cesarean section on the infant gut microbiome. *Acta Paediatr.* 2021;110(1):60–67. <https://doi.org/10.1111/apa.15501>.
8. Ардатская МД, Анучкин АА, Буторова ЛИ, Павлов АИ, Нураева НР, Фади́на ЖВ. Патогенетические аспекты развития и лечения антибиотик-ассоциированной диареи: выбор синбиотика с позиции доказательной медицины. *Медицинский совет.* 2023;17(6):113–125. <https://doi.org/10.21518/ms2023-026>.
Ardatskaya MD, Anuchkin AA, Butorova LI, Pavlov AI, Nugayeva NR, Fadina ZhV. Pathogenetic aspects of the development and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the choice of a synbiotic from the standpoint of evidence-based medicine. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):113–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-026>.
9. Готтшальк Г. *Метаболизм бактерий.* М.: Мир; 1982. 310 с.
10. Булатова ЕМ, Шабалов АМ, Богданова НМ, Шилов АИ, Курицина НС. Профиль микробного метаболизма кишечника у детей первого полугодия жизни при различных способах родоразрешения. *Педиатрия.* 2018;97(1):38–45. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-38-45>.
Bulatova EM, Shabalov AM, Bogdanova NM, Shilov AI, Kuritsyna NS. The intestine microbial metabolism profile in children of the first six months of life delivered by different methods. *Pediatrics.* 2018;97(1):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-38-45>.
11. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016;352(6285):539–544. <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>.
12. Browne HP, Shao Y, Lawley TD. Mother-infant transmission of human microbiota. *Curr Opin Microbiol.* 2022;69:102173. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2022.102173>.
13. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(27):12204–12209. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909122107>.
14. Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):587–590. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.040>.
15. Peters LL, Thornton C, de Jonge A, Khashan A, Tracy M, Downe S et al. The effect of medical and operative birth interventions on child health outcomes in the first 28 days and up to 5 years of age: A linked data population-based cohort study. *Birth.* 2018;45(4):347–357. <https://doi.org/10.1111/birt.12348>.
16. Stabuzewska-Jóźwiak A, Szymański JK, Ciebiała M, Sarecka-Hujar B, Jakiel G. Pediatrics Consequences of Caesarean Section-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21):8031. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218031>.
17. Stokholm J, Thorsen J, Blaser MJ, Rasmussen MA, Hjelmsø M, Shah S et al. Delivery mode and gut microbial changes correlate with an increased risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2020;12(569):eaax9929. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax9929>.
18. Tang M, Marroquin E. The role of the gut microbiome in the intergenerational transmission of the obesity phenotype: A narrative review. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1057424. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1057424>.
19. Ma J, Li Z, Zhang W, Zhang C, Zhang Y, Mei H et al. Comparison of the Gut Microbiota in Healthy Infants With Different Delivery Modes and Feeding Types: A Cohort Study. *Front Microbiol.* 2022;13:868227. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.868227>.
20. Korpela K, Zijlman MA, Kuitunen M, Kukkonen K, Savilahti E, Salonen A et al. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome.* 2017;5(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0245-y>.
21. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(6):341–352. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>.
22. González S, Selma-Royo M, Arboleya S, Martínez-Costa C, Solís G, Suárez M et al. Levels of Predominant Intestinal Microorganisms in 1 Month-Old Full-Term Babies and Weight Gain during the First Year of Life. *Nutrients.* 2021;13(7):2412. <https://doi.org/10.3390/nu13072412>.
23. Dror T, Dickstein Y, Dubourg G, Paul M. Microbiota manipulation for weight change. *Microb Pathog.* 2017;106:146–161. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.01.002>.
24. Arboleya S, Martínez-Cambor P, Solís G, Suárez M, Fernández N, de Los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M. Intestinal Microbiota and Weight-Gain in Preterm Neonates. *Front Microbiol.* 2017;8:183. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00183>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Дедикова, И.Н. Захарова

Концепция и дизайн исследования – И.Н. Захарова, О.В. Дедикова, И.В. Бережная, Н.Г. Сугян

Написание текста – О.В. Дедикова, И.Н. Захарова

Сбор и обработка материала – О.В. Дедикова, А.Е. Кучина

Обзор литературы – О.В. Дедикова, И.Н. Захарова

Анализ материала – О.В. Дедикова

Статистическая обработка – О.В. Дедикова

Редактирование – И.Н. Захарова, И.В. Бережная, Н.Г. Сугян, М.Д. Ардатская

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga V. Dedikova, Irina N. Zakharova

Study concept and design – Irina N. Zakharova, Olga V. Dedikova, Irina V. Berezhnaya, Narine G. Sugian

Text development – Olga V. Dedikova, Irina N. Zakharova

Collection and processing of material – Olga V. Dedikova, Anastasiya E. Kuchina

Literature review – Olga V. Dedikova, Irina N. Zakharova

Material analysis – Olga V. Dedikova

Statistical processing – Olga V. Dedikova

Editing – Irina N. Zakharova, Irina V. Berezhnaya, Narine G. Sugian, Maria D. Ardatskaya

Approval of the final version of the article – Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Дедикова Ольга Валерьевна, врач-педиатр, соискатель кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3335-7124>; olga.dedikova74@yandex.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Кучина Анастасия Евгеньевна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>; kuchina_doc@mail.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заместитель главного врача по детству, Химкинская центральная клиническая больница; 141407, Россия, Московская область, Химки, Куркинское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>; narine6969@mail.ru

Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-8069-0368>; ma@uni-med.ru

Information about the authors:

Olga V. Dedikova, Pediatrician, Applicant for the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3335-7124>; olga.dedikova74@yandex.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>; kuchina_doc@mail.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Narine G. Sugian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Deputy Chief Physician for Children, Khimki Central Clinical Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>; narine6969@mail.ru

Maria D. Ardatskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8069-0368>; ma@uni-med.ru