

Обзорная статья

СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

П.Ю. Петрова, А.Д. Ага, Е.С. Трапезникова, Е.В. Буданова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, 119048,
г. Москва, ул. Трубецкая, 8/1

Сегодня ожирение, рассматриваемое как результат формирования аномальных или чрезмерных жировых отложений в организме, достигло масштабов эпидемии. К факторам риска развития данного заболевания относят образ жизни, наследственность, а также метаболическую активность кишечной микробиоты. Исследования последних десятилетий показывают, что микробы, колонизирующие кишечник человека, играют важную роль в поддержании нормального метаболизма. Прослеживается корреляция между нарушениями микробного состава кишечника и иммунными расстройствами, повышенной восприимчивостью к инфекциям и ожирением. Появляется все больше доказательств того, что кишечная микробиота и ее бактериальный геном в целом влияют на усвоение питательных веществ, регулируют энергообмен и накопление жира.

Были обнаружены различия в составе кишечной микробиоты у детей и взрослых с ожирением по сравнению с людьми с нормальным индексом массы тела. Способы родоразрешения и вскармливания являются одними из ключевых факторов, которые влияют на формирование кишечной микробиоты ребенка. Например, результаты исследований говорят о том, что естественные роды, в отличие от кесарева сечения, могут предупредить развитие ожирения у ребенка. А грудное вскармливание вносит значительный вклад в развитие младенца, так как грудное молоко – сбалансированная пища, обеспечивающая оптимальный метаболизм в организме новорожденного, формирующая его микробиоту. В то же время, по данным многочисленных статей, искусственное вскармливание может быть ассоциировано с дальнейшим развитием ожирения.

Среди способов борьбы с ожирением выделяют лекарственную терапию, диетическое питание, физическую активность, а также бариатрическую хирургию, которая в настоящее время считается самым эффективным методом. Снижение массы тела путем воздействия на кишечную микробиоту является одним из многих направлений исследований. Несмотря на объективные данные о благоприятном воздействии пробиотиков и пребиотиков на микробный состав кишечника, эксперты до сих пор не пришли к единому мнению об их эффективности.

Ключевые слова: ожирение, кишечная микробиота, ожирение у детей, пробиотики, пребиотики, *Akkermansia muciniphila*, способ вскармливания, способ родоразрешения, пищевые привычки.

Ожирение – это многофакторное нарушение, которое развивается посредством сложного взаимодействия генетических факторов и факторов среды обитания, формирующих дисбаланс между расходом и потреблением энергии [1]. Данное заболевание является одной из острых проблем XXI в. Метаболические нарушения, связанные с ожирением, не

только пагубно влияют на все системы органов человека, но также оказывают интенсивную нагрузку на систему здравоохранения любой страны [2, 3].

По данным на 2016 г. более 1,9 млрд человек в мире в возрасте от 18 лет и старше имеют избыточный вес, из них 600 млн страдают ожирением. Численность младенцев и детей раннего возраста (от 0

© Петрова П.Ю., Ага А.Д., Трапезникова Е.С., Буданова Е.В., 2021

Петрова Полина Юрьевна – студентка (e-mail: petrova.polina.13@mail.ru; тел.: 8 (960) 468-87-86; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3357-9093>).

Ага Александра Дмитриевна – студентка (e-mail: alexandra.aga99@gmail.com; тел.: 8 (916) 279-63-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9399-407X>).

Трапезникова Екатерина Сергеевна – студентка (e-mail: trapeznikova_01@icloud.com; тел.: 8 (952) 524-90-98; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1274-4667>).

Буданова Елена Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии (e-mail: e.v.budanova@mail.ru; тел.: 8 (925) 704-39-09; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1864-5635>).

до 5 лет), имеющих избыточный вес или ожирение, во всем мире увеличилась с 32 млн в 1990 г. до 38 млн в 2019 г. Более 60 % детей, которые имеют избыточную массу тела до полового созревания, вступая во взрослую жизнь, продолжают страдать от избыточного веса [4]. Как у взрослых, так и у детей ожирение в значительной степени связано с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, иммунной патологии, онкологии, ортопедических проблем и психических расстройств [5, 6].

Взаимодействие многочисленных факторов, приводящих к развитию ожирения, до конца не изучено [6]. Например, известно, что некоторые гены принимают участие в формировании предрасположенности к избыточной массе тела. Все больше достоверных публикаций подтверждают одну из ключевых ролей кишечной микробиоты в развитии ожирения.

Микробиота – это совокупность всех микроорганизмов, необходимых для нормального функционирования организма человека [7]. Более 100 триллионов (10^{14}) клеток микроорганизмов находятся в симбиозе с организмом человека и играют роль в поддержании метаболического здоровья [8]. Бактерии в кишечнике человека выполняют целый ряд функций: пищеварительную, защитную, иммуномодулирующую, детоксикационную, метаболическую и др. Они играют очень важную роль в поддержании углеводного, липидного и белкового обменов. В связи с этим вопрос об участии микробиоты в развитии различных заболеваний приобретает особую значимость. Таким образом, внимание ученых всего мира направлено на изучение причин развития ожирения – «пандемии» XXI в.

Цель исследования – оценка потенциальной роли кишечной микробиоты в патогенезе ожирения у детей.

Материалы и методы. Для выполнения поставленной цели использовались материалы статей из баз данных Scopus и NCBI Medline.

Результаты и их обсуждение. Факторы риска развития ожирения. Существует множество факторов риска избыточного веса и ожирения. Одни из них, такие как возраст и пол, семейный анамнез и наследственность, изменить нельзя. На другие факторы – например, образ жизни – человек может повлиять. Переход к здоровому образу жизни может снизить риск развития избыточного веса и ожирения [9].

Понятие «здоровый образ жизни» включает в себя особенности пищевого поведения и пищевые привычки, физическую активность, эмоционально-психическое здоровье, здоровый сон. Сбалансированное питание с учетом калорийности пищи в зависимости от пола, возраста и уровня физической активности должно определять правильное пищевое поведение человека [10]. Еще одним фактором риска развития ожирения является стресс, который оказывает влияние на мозг и вызывает выработку гор-

монов стресса. Так, кортизол осуществляет контроль чувства голода и энергетического баланса [11].

Многочисленные исследования выявили взаимосвязь между недостатком сна и повышением индекса массы тела (ИМТ). Отмечается, что при недостатке сна увеличивается содержание гормонов, сигнализирующих о голоде, и уменьшается синтез гормонов, ответственных за насыщение, повышается утомляемость и, соответственно, снижается общий уровень физической активности [12]. Кроме того, дополнительное время бодрствования дает больше возможностей для потребления пищи [12, 13].

Генетические исследования показывают, что предрасположенность к избыточной массе тела может быть передана по наследству. Гены, унаследованные от родителей, могут влиять на количество жира, запасаемого в организме, а также на место распределения этого жира. Одним из них является ген FTO (fat mass and obesity associated), кодирующий белок FTO, вовлеченный в энергетический обмен и влияющий на метаболизм в целом [14].

Ожирение может возникнуть в любом возрасте, даже у маленьких детей. С годами гормональные изменения и менее активный образ жизни лишь увеличивают риск его развития. Кроме того, с возрастом снижается уровень метаболизма, поэтому потребность в калориях становится ниже, и борьба с лишним весом затрудняется. Женщины чаще сталкиваются с проблемой избыточного веса [15].

Раса и этническая принадлежность также могут определять массу тела. Так, среди взрослых людей ожирение чаще встречается у представителей негроидной расы, реже – у европеоидной. В то же время ИМТ у азиатских мужчин и женщин чаще всего находится в пределах нормы [16].

Беременность является состоянием, способствующим увеличению веса, что в определенных пределах считается вариантом нормы. Для некоторых женщин снижение массы тела после родов становится серьезной проблемой в связи с замедлением обмена веществ и изменением гормонального фона [17].

Вышеописанные факторы риска развития ожирения относятся к хорошо известным. Однако в последнее время внимание исследователей привлекла кишечная микробиота. Бактерии принимают непосредственное участие в метаболических процессах, увеличивая количество усваиваемой из рациона энергии и регулируя формирование жировой ткани [18]. Считается, что изменения в составе кишечной микробиоты могут также являться фактором риска [19]. В связи с этим возникает вопрос: каким образом кишечная микробиота влияет на развитие ожирения?

Что нового в изучении состава микробиоты у людей с ожирением? С момента открытия роли кишечной микробиоты в регуляции метаболизма организма хозяина внимание ученых было обращено на два основных типа (филюма) бактерий – *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Нарушение в их количественном соотношении может лежать в основе пато-

гене́за ожирения. Было обнаружено, что у людей с ожирением отмечается низкое количество бактерий типа *Bacteroidetes* и высокое количество *Firmicutes* [20]. В дальнейшем ученые выяснили, что изменения в составе микробиоты на более низких таксономических уровнях также могут быть связаны с данным метаболическим нарушением. Поэтому изменения численности родов или даже конкретных видов бактерий могут быть более достоверными маркерами дисбиоза, возможно приводящими к ожирению, чем нарушение в соотношении *Firmicutes* / *Bacteroidetes* [20].

Исследователями обсуждаются различные механизмы, которые могли бы объяснить взаимосвязь между составом кишечной микробиоты и развитием ожирения [21]. Одним из таких механизмов является способность кишечных микробов извлекать энергию из неперевариваемых полисахаридов, что является дополнительным источником калорий для организма хозяина. Кроме того, показана способность бактерий кишечной микробиоты регулировать уровни липополисахаридов (ЛПС) в крови, которые провоцируют начало умеренного системного хронического воспаления, предрасполагающего к развитию ожирения и диабета. Третий механизм основан на том факте, что микробиота кишечника человека способна регулировать экспрессию генов организма хозяина, связанных с запасанием и расходом энергии [21].

Тип *Proteobacteria* связывают с возникновением дисбиоза, который также может приводить к такому метаболическому расстройству, как ожирение [22]. Это связано с тем, что при увеличении численности протеобактерий происходит снижение продукции слизи, приводящее к повреждению защитного кишечного барьера и неспецифическому воспалению [22, 23].

Показательны с этой точки зрения бактерии *Faecalibacterium prausnitzii*, которые относятся к типу *Firmicutes* класса *Clostridia* семейства *Ruminococcaceae* и являются одним из ведущих продуцентов бутирата в кишечнике [24, 25]. Бутират – короткоцепочечная жирная кислота (КЖК). Она является основным источником энергии для колоноцитов и оказывает протективный эффект в отношении развития колоректального рака и воспалительных заболеваний кишечника. Данная КЖК способна уменьшать воспалительную реакцию слизистой оболочки кишечника за счет ингибирования активации фактора транскрипции NF-κB (универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла), а также за счет активации PPARγ и ингибирования IFN-γ. Бактерии *F. prausnitzii* обладают дополнительными противовоспалительными свойствами благодаря способности поддерживать цитокиновый профиль с очень низкой секрецией провоспалительных цитокинов IL-12, IFN-γ и высокой секрецией противовоспалительного цитокина IL-10 [25]. Таким образом, можно сделать вывод, что *F. prausnitzii*

способна оказывать противовоспалительное действие на желудочно-кишечный тракт благодаря продукции значительных количеств бутирата и способности поддерживать определенный цитокиновый профиль, поэтому уменьшение численности данных бактерий в кишечной микробиоте детей может быть опосредованно связано с биологическим процессом ожирения. Более того, данная бактерия была предложена в качестве биомаркера в диагностике заболеваний кишечника [25, 26].

Лактобациллы (тип *Firmicutes*) – это грамположительные, ацидогенные и ацидурические бактерии, на уровень которых сильно влияют пищевые привычки хозяина [21]. Предполагается, что влияние лактобацилл на увеличение массы тела зависит от их видовой принадлежности. Например, высокие уровни *L. reuteri* коррелируют с высоким ИМТ [27]. А такие виды, как *L. paracasei* и *L. plantarum*, могут оказывать протективный эффект против набора веса благодаря продукции бактериоцинов, которые предупреждают рост патогенов, вызывающих дисбиоз [6, 22, 28].

Представители рода *Fusobacterium* являются условно-патогенными бактериями, уровень которых может быть повышен у лиц с ожирением [22].

Бактерия *Akkermansia muciniphila* – единственный культивируемый кишечный представитель типа *Verrucomicrobia* [29]. Аккермансии являются муциндеградирующими бактериями, которые влияют на метаболизм организма хозяина. Они участвуют в поддержании целостности кишечного барьера и поддерживают состав кишечной микробиоты в состоянии эубиоза, который способствует сохранению нормальной массы тела [6, 22, 30]. Примечательно, что пониженные уровни *A. muciniphila* наблюдались у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (в основном при язвенном колите) и нарушениями обмена веществ, что позволяет предположить, что эти бактерии могут обладать противовоспалительными свойствами [30].

Наряду с фекалибактериями к кластеру *Clostridium* IV относится *Clostridium leptum* которая ферментирует непоглощенный сахар и клетчатку, производя КЖК [21]. КЖК (бутират, пропионат и ацетат) могут выступать в качестве источника энергии как для других бактерий, так и для организма хозяина (примерно 10 % всей энергии), а также принимать участие в поддержании функционирования кишечного эпителия [20].

Другой представитель этого кластера – *Eubacterium hallii* – способна утилизировать глюкозу и такие промежуточные продукты ферментации, как ацетат и лактат, образуя бутират и водород. Накопление лактата связывают с возникновением ряда кишечных заболеваний и синдрома мальабсорбции [31].

Methanobrevibacter smithii – одноклеточный микроорганизм, принадлежащий к домену Археи, способствует превращению углекислого газа и водорода в метан, а также продуцирует КЖК [32].

Считают, что основная роль *M. smithii* в организме заключается в поддержании сбалансированного уровня водорода в кишечнике. Предполагается, что изменение концентрации *M. smithii* в кишечнике может повышать риск развития ожирения и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как синдром раздраженного кишечника, колоректальный рак, дивертикулез [32].

Микробиота у детей с ожирением. В научной литературе подчеркивается, что детское ожирение является многофакторным заболеванием, которое может быть связано с неоптимальным составом макроэлементов в рационе наряду с недостаточной физической активностью. Этому состоянию могут также способствовать генетические, эндокринные и психосоциальные факторы. Кроме того, недавние клинические исследования указывают на значительные различия в составе кишечной микробиоты у детей с ожирением и нормальной массой тела.

В последние годы многочисленные публикации опровергают теорию стерильности внутриутробной среды, так как следы микробов обнаруживаются в плаценте и амниотической жидкости [5, 33, 34]. Исследование мекония новорожденных показало наличие в нем бактерий, в большей степени энтерококков и стафилококков [33, 34]. Возникло множество теорий о передаче материнской микробиоты ребенку еще на стадии беременности, и в первые месяцы после рождения она характеризуется низким разнообразием [5]. Обнаружено, что значительные изменения в микробиоте кишечника происходят у детей в возрасте от 9 до 18 месяцев, особенно после прекращения грудного вскармливания и введения прикорма [21]. Примерно к трем годам жизни кишечная микробиота ребенка относительно сопоставима с таковой у взрослых [5]. Таким образом, детство может предоставлять уникальные возможности для вмешательства в кишечную микробиоту для укрепления здоровья и предотвращения развития заболеваний, в том числе ожирения [35].

Тысячи бактерий, принадлежащих к типу *Firmicutes*, могут быть вовлечены в процесс увеличения массы тела. Например, показано, что увеличение численности видов *C. leptum* и *E. hallii* в совокупности со снижением уровня *F.prausnitzii* и *C. difficile* было связано с ожирением и избыточным весом у младенцев и детей дошкольного, а также школьного возраста [36–39].

Тип *Bacteroidetes* состоит в основном из грамотрицательных бактерий, в отличие от преимущественно грамположительных микроорганизмов типа *Firmicutes*. Три исследования с высокой и умеренной степенью доказательности выявили положительную корреляцию между уровнем *B. fragilis* и ожирением у детей. В исследовании, проведенном Vael et al. [40], изучалась взаимосвязь между составом кишечной микробиоты и ИМТ в первые три года жизни. Было показано, что высокие концентрации *B. fragilis* в возрасте трех недель были тесно

связаны с высоким ИМТ в течение первых трех лет жизни. Эти данные также были подтверждены в исследованиях Scheepers et al. и Ignacio et al. [40, 41].

Кроме того, некоторые исследования указывают на более низкую численность бактерий родов *Bacteroides* / *Prevotella* (грамотрицательных бактерий, принадлежащих к типу *Bacteroidetes*) у лиц с ожирением [21]. Бактерии этих двух родов являются представителями нормальной микробиоты кишечника, однако их избыточное размножение также связывают с кишечным воспалением, опосредованным провоспалительными цитокинами, выделяемыми Th-17. Необходимы дальнейшие исследования отдельных видов бактерий для объяснения данного противоречия. Вместе с тем исследование всего типа *Bacteroidetes* показали значительное снижение их уровня и, следовательно, соотношения *Bacteroidetes* / *Firmicutes* у детей с ожирением по сравнению с таковыми у детей с нормальной массой тела, что, вероятно, можно рассматривать как специфический маркер. Важно отметить, что такие виды / семейства, как *M. smithii*, *A. muciniphila*, *Bifidobacteriaceae*, принадлежащие к другим типам, были связаны с низким ИМТ.

Следует отметить, что основными представителями микробиоты кишечника взрослого человека являются типы (филумы) *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Verrucomicrobia* [22]. При этом *Firmicutes* и *Bacteroidetes* составляют около 90 % всех бактерий кишечной микробиоты здорового человека. Для сравнения с описанными выше показателями микробиоты детей приводим таблицу о микробном профиле кишечника взрослых с ожирением, по данным [22].

Уровни различных бактерий у людей, страдающих ожирением [22]

Бактерии	Уровни у взрослых людей с ожирением
<i>Firmicutes</i>	Повышен
<i>Bacteroidetes</i>	Понижен
Соотношение <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>	Повышено
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Понижен
<i>Proteobacteria</i>	Повышен
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Понижен
<i>Fusobacterium</i>	Повышен
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	Понижен
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Повышен

Влияние способа родоразрешения на развитие ожирения у детей. Способ родоразрешения является одним из факторов, от которого зависит состав микробиоты кишечника новорожденных. Кишечная микробиота младенцев, рожденных с помощью кесарева сечения (КС), значительно отличается от микробиоты детей, рожденных естественным путем [5, 42]. Во время естественных родов микроорганизмы, присутствующие в родовых путях и кишечнике или промежности женщины, колони-

зируют кишечник новорожденного. В становлении кишечной микробиоты младенцев, например, принимают участие такие «влагалищные» бактерии, как *Lactobacillus spp.* и *Prevotella spp.* Напротив, дети, родившиеся с помощью КС, колонизируются микробами из окружающей среды (кожи матери, от медицинского персонала, больничного оборудования и других детей) [42].

Различные исследования демонстрируют, что дети, рожденные с помощью КС, имеют менее разнообразный состав кишечной микробиоты, реже колонизируются такими микроорганизмами, как *Bifidobacterium spp.* и *Bacteroides spp.*, и у них чаще обнаруживаются *C. difficile* [42]. В то же время хорошо известно, что бифидобактерии и бактероиды преобладают в ранней кишечной микробиоте детей, рожденных естественным путем [43]. Данные бактерии способствуют формированию иммунитета новорожденных. А бифидобактерии с помощью различных механизмов, одним из которых является способность деградировать олигосахариды молока человека (ОМЧ) до КЖК, защищают от развития ожирения. Поэтому можно предполагать, что рождение с помощью КС связано с рисками возникновения этого заболевания в будущем.

Показано, что естественные роды оказывают протективный эффект в отношении развития различных заболеваний, в свою очередь КС может иметь долгосрочные последствия для здоровья (ожирение, бронхиальная астма, аллергия и сахарный диабет 1-го типа) [42]. Три метаанализа показали, что дети, рожденные путем КС, имеют на 33 % больший риск развития детского ожирения [44–46].

Некоторые исследования связывают низкие уровни бифидобактерий и высокие уровни кластридий у детей, рожденных с помощью КС, с приемом антибиотиков, поскольку матерям показано их применение до и после родов для проведения селективной деконтаминации [47]. Кроме того, роды путем КС могут быть причиной отсутствия лактации в первые часы после родоразрешения, а также сокращения продолжительности грудного вскармливания, что может провоцировать метаболические нарушения [47, 48].

Для заселения микрофлорой матерей детей, появившихся на свет путем КС, применяется интересная методика «вагинального посева», заключающаяся в использовании марлевого тампона для переноса материнской вагинальной жидкости на рот, лицо и тело новорожденному сразу после КС. Полагают, что это может способствовать колонизации новорожденного «полезными» бактериями от матери и предупредить развитие ожирения у ребенка в будущем. В ходе исследований было показано, что состав орального, кожного и кишечного бактериального сообществ у детей, которые подверглись данной процедуре, был сопоставим с микробиомом детей, рожденных естественным путем [49].

Влияние способа вскармливания младенцев на риск развития ожирения. В продольном когортном исследовании Wallby et al. [50] изучалась роль грудного вскармливания в профилактике избыточного веса и ожирения. Наблюдались 18 детей с момента рождения и до достижения ими возраста 4 лет, у которых в динамике оценивали ИМТ и процент подкожного жира. Младенцы были разделены на две группы: вскармливаемые грудью менее трех месяцев с момента рождения и вскармливаемые грудью в течение трех месяцев и более; ИМТ и процент подкожного жира при рождении были одинаковыми в обеих группах. К трем месяцам жизни у первой группы были более высокие значения обоих критериев по сравнению со второй группой, а с шестимесячного возраста – их данные превысили эталонные значения ИМТ и процента подкожного жира. К 3–4 годам распространенность ожирения у первой группы утроилась при незначительных изменениях во второй группе (разница между показателями была определена как статистически значимая) [50]. Дополнительный анализ показал влияние «материнских» факторов на риск развития ожирения у их детей, а именно ИМТ матери >27, курение и употребление алкоголя во время беременности. Таким образом, можно сделать вывод, что ранний переход к искусственному вскармливанию в сочетании с избыточным весом матери, наличием у нее вредных привычек и низким социальным статусом являются факторами риска избыточного веса и ожирения у ее детей в возрасте до 4 лет.

С патофизиологической точки зрения, грудное вскармливание определяет динамику роста и веса ребенка [51, 52]. В ходе исследований выяснилось, что дети, вскармливаемые грудью, имеют более высокие кривые роста и веса по сравнению со сверстниками, находящимися на искусственном вскармливании. Предполагается, что грудное вскармливание может являться защитным фактором в отношении развития ожирения и в более позднем возрасте [53]. Обоснованием разницы в динамике роста и веса является повышенный уровень инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) в плазме крови детей на искусственном вскармливании [54]. Это может быть потенциальным следствием эндокринной модуляции, вызванной различиями в составе биологически активных питательных веществ в молоке человека по сравнению с искусственными смесями. В частности, грудное молоко имеет более низкую энергетическую ценность, содержит меньше белка, но больше жира по сравнению с большинством смесей на основе заменителей молока [15]. Кроме того, установлено, что молоко матери содержит бифидобактерии, которые могут модулировать микробиоту грудного младенца, оказывая профилактический эффект в отношении развития ожирения.

При введении в рацион прикорма общее потребление энергии возрастает на 15–23 % у детей в возрасте от 3 до 18 месяцев, находящихся на искус-

ственном вскармливании [55]. К тому же дети, вскармливаемые смесью, потребляют на 20–30 % больше объема пищи за один прием. Они также имеют тенденцию потреблять больше еды в старшем возрасте [56]. И наоборот, грудное молоко лучше удовлетворяет потребность в энергии, при этом потребление грудного молока снижается после добавления твердой пищи в качестве прикорма [55]. Таким образом, различия в способе вскармливания могут влиять на массу тела ребенка: каждые дополнительные 100 ккал в день, потребляемые в течение 4 месяцев, в 46 % случаев были связаны с более высокой вероятностью избыточного веса у детей в трехлетнем возрасте [57].

Следует отметить, что рецептуры искусственных смесей, как правило, имеют повышенное содержание белка, в среднем на 50–80 % больше, чем в грудном молоке [57]. Предполагается, что это расхождение является основной причиной различий в росте между «грудными» детьми и «искусственниками» [58]. Согласно «ранней гипотезе белка», поступление большого количества белка с пищей существенно влияет на характер роста ребенка, тем самым увеличивая и вероятность развития ожирения [59]. Было произведено многоцентровое исследование детского ожирения, в котором группа здоровых детей на искусственном вскармливании получала в течение первого года жизни только коровье молоко и в дальнейшем – смесь с низким или высоким содержанием белка соответственно. Процент детей с более высокой массой тела был выше в группе, получавшей больше белка с пищей [60].

В отличие от белка, содержание жира в грудном молоке выше, чем в смесях [61]. К тому же грудное молоко содержит более высокую концентрацию длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот [62]. Однако ни одно исследование еще не выявило связи между потреблением жира в младенчестве и раннем детстве с увеличением массы тела по мере взросления.

Помимо этих критических различий в питательных субстратах грудного молока и смесей, состав грудного молока динамически меняется в течение периода лактации. Таким образом, существует тесная взаимосвязь питания «от матери к потомству». Благодаря подобным взаимоотношениям можно регулировать энергетические потребности ребенка, например частоту и продолжительность кормления, что влияет на динамику веса [50]. Полагают, что выбор в пользу материнского молока влечет за собой более эффективную саморегуляцию количества потребляемого питания новорожденным [62].

Кроме того, в материнском молоке содержатся гормоны, которые сдерживают энергетический обмен и потребление пищи младенцем. К примеру, такие гормоны, как лептин, инсулин, адипонектин и обестатин, могут активировать пути, регулирующие чувство голода, в зависимости от энергетических потребностей, посредством эпигенетических про-

цессов [63]. Кроме того, положительное влияние грудного вскармливания на предупреждение ожирения может быть частично обусловлено программированием более здорового состава кишечного микробиома, индуцируемого некоторыми компонентами грудного молока, например, олигосахаридами, входящими в его состав [64].

Олигосахариды молока человека (ОМЧ) – это третий по распространенности компонент грудного молока после лактозы и липидов, который играет ключевую роль в создании и поддержании здоровой микробиоты кишечника младенца, способствуя росту бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Akkermansia* [29, 65]. При этом профиль ОМЧ у каждой женщины уникален, что обеспечивает индивидуальность младенческого кишечного микробиома [65]. Исследователи указывают, что *A. muciniphila* и *B. longum* *bv. infantis* способны расщеплять ОМЧ на простые сахара, высвобождая при этом КЖК, которые способствуют поддержанию правильно функционирующего кишечного барьера и обеспечивают организм хозяина энергией, что имеет решающее значение для поддержания здорового метаболического статуса.

Однако КЖК действуют не только в качестве энергетических субстратов для хозяина, но и играют роль сигнальных молекул, влияющих на потребление энергии и обмен веществ. КЖК являются лигандами по меньшей мере двух рецепторов – рецептора свободной жирной кислоты 2 (FFAR2 – free fatty acid receptor 2) и рецептора свободной жирной кислоты 3 (FFAR3) [6]. Эти рецепторы экспрессируются клетками кишечного эпителия и клетками APUD-системы. Повышение содержания КЖК в кишечнике связывают с пропорциональным увеличением панкреатического полипептида, глюкагонподобного пептида-1 и лептина, которые подавляют аппетит, следовательно, FFAR2 и FFAR3 являются модуляторами энергетического баланса хозяина через эффекты, связанные с кишечной микробиотой [6]. На основании данных примеров можно сделать вывод, что КЖК способны настраивать метаболизм организма хозяина путем регулирования энергообмена, аппетита и накопления жира.

Таким образом, грудное молоко матери – оптимально сбалансированная пища для младенца, обеспечивающая его нормальное развитие. Доказано, что продолжительность естественного вскармливания более шести месяцев благотворно сказывается на формировании микробного состава кишечника ребенка [66, 67]. Исходя из вышеперечисленных фактов, способ вскармливания младенца вносит значительный вклад в его рост и развитие. Период от зачатия до четырехлетнего возраста считается наиболее важным для индукции тех патофизиологических нарушений, которые в итоге приводят к детскому, а в последующем и к взрослому ожирению.

Способы лечения ожирения в детском возрасте. В настоящий момент для лечения ожирения

принято использовать сочетание физической активности, диетического питания и лекарственной терапии, а также бариатрической хирургии. В развитых странах популярны пищевые привычки, которые характеризуются чрезмерным потреблением насыщенных жиров, животного белка, рафинированных углеводов и низким содержанием клетчатки [68]. Некоторые ученые утверждают, что такие особенности питания приводят к общему снижению количества бактерий кишечной микробиоты и серьезным отклонениям в соотношении преобладающих типов бактерий *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [69, 70]. De Filippo et al. сравнили образцы микробиоты у детей, проживающих в сельской местности в Буркина-Фасо, и у детей из городской местности в Италии [71]. Рацион африканских детей состоял в основном из клетчатки и растительных полисахаридов, а у итальянских детей преобладали животные белки, углеводы и жиры. В результате установлено достоверное различие между четырьмя родами бактерий кишечника: у детей из Буркина-Фасо преобладали *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*, у детей из Италии – *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Имеются данные о том, что сбалансированное питание с высоким потреблением клетчатки ассоциируется с высоким бактериальным разнообразием [71, 72]. Благотворное влияние на микробиоту кишечника также оказывает приверженность средиземноморской диете [73]. У людей, придерживающихся такого рациона, обнаружено снижение числа *Firmicutes* и увеличение общего содержания КЖК [74].

Хирургическое лечение является наиболее радикальным способом борьбы с ожирением [75]. Как самостоятельное направление бариатрия начала зарождаться в 50-х гг. прошлого века и с тех пор продолжает совершенствоваться [76]. Основной целью данных операций является эффективное снижение веса, минимальная вероятность развития послеоперационных осложнений и улучшение качества жизни пациентов. Среди всех возможных видов вмешательств лидирующие позиции в мире занимают рукавная гастропластика (sleeve gastrectomy) и гастропунтирование (gastric bypass) [75]. Помимо непосредственного благоприятного влияния на снижение веса, бариатрические операции обладают положительным влиянием на метаболизм и коморбидность. Выявлена взаимосвязь между проведением гастро-

пунтирования и снижением уровня глюкозы, а также гликозилированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Имеются также данные об изменениях кишечной микробиоты в сторону преобладания *Bacteroidetes* и *A. muciniphila* у таких пациентов [77]. Однако вопрос о необходимости радикального хирургического подхода для лечения ожирения в детском возрасте остается весьма спорным.

Стремительное распространение глобальной эпидемии ожирения требует создания новых методов лечения. Снижение веса, ассоциированное с различным воздействием на кишечную микробиоту, является одним из многих направлений исследований. Так, Hibberd et al. [78] установили, что прием пробиотика на основе *Bifidobacterium lactis* ассоциирован с контролем массы тела у людей с ожирением. Детальное изучение образцов микробиоты в итоге исследования показало увеличение уровня лактобацилл и аккермансий, свидетельствующих о восстановлении баланса микробиоты, характерного для людей с нормальной массой тела. При приеме *Bifidobacterium lactis* в комбинации с пребиотиком полидекстрозой наблюдалось увеличение численности бактерий родов *Akkermansia*, *Christensenellaceae* (*Firmicutes*) и архея рода *Methanobrevibacter*, при этом снижалось количество *Paraprevotella* (*Bacteroidetes*) [78]. В исследовании Payahoo et al. [79] изучалось потенциальное использование олеоилэтананоламида (ОЭА, природный амид жирных кислот) в качестве препарата для снижения веса. Было установлено, что прием олеоилэтананоламида у пациентов, страдающих ожирением, вызывал возрастание уровня *A. muciniphila* в составе кишечной микробиоты.

Однако, несмотря на многочисленные данные о благоприятном действии пробиотиков и пребиотиков на кишечную микробиоту, эксперты до сих пор не пришли к единому мнению об их эффективности. Назначение данной терапии может быть сопряжено с недостаточно изученными рисками, отсутствием персонализированного подхода и противоречивыми результатами исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Garabedian L.F., Ross-Degnan D., Wharam J.F. Mobile Phone and Smartphone Technologies for Diabetes Care and Self-Management // Current Diabetes Reports. – 2015. – Vol. 15, № 12. – P. 109. DOI: 10.1007/s11892-015-0680-8
2. Davis C.D. The gut microbiome and its role in obesity // Nutr. Today. – 2016. – Vol. 51, № 4. – P. 167–174. DOI: 10.1097/NT.0000000000000167
3. Davis H.C. Can the gastrointestinal microbiota be modulated by dietary fibre to treat obesity? // Irish Journal of Medical Science. – 2018. – Vol. 187, № 2. – P. 393–402. DOI: 10.1007/s11845-017-1686-9
4. Obesity and overweight [Электронный ресурс] // World health organization. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 23.09.2020).
5. The role of the gut microbiota in childhood obesity / A.F. Pihl, C.E. Fonvig, T. Stjernholm, T. Hansen, O. Pedersen, J.-C. Holm // Childhood Obesity. – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 292–299. DOI: 10.1089/chi.2015.0220

6. Gérard P. Gut microbiota and obesity // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2016. – Vol. 73, № 1. – P. 147–162. DOI: 10.1007/s00018-015-2061-5
7. The gut microbiota: A treasure for human health / D. Li, P. Wang, P. Wang, X. Hu, F. Chen // *Biotechnology Advances*. – 2016. – Vol. 34, № 7. – P. 1210–1224. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2016.08.003
8. The Human Microbiota in Health and Disease / B. Wang, M. Yao, L. Lv, Z. Ling, L. Li // *Engineering*. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 71–82. DOI: 10.1016/J.ENG.2017.01.008
9. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An endocrine society clinical practice guideline / D.M. Styne, S.A. Arslanian, E.L. Connor, I.S. Farooqi, M.H. Murad, J.H. Silverstein, J.A. Yanovski // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 102, № 3. – P. 709–757. DOI: 10.1210/jc.2016-2573
10. McCuen-Wurst C., Ruggieri M., Allison K.C. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2018. – Vol. 1411, № 1. – P. 96–105. DOI: 10.1111/nyas.13467
11. Stress, cortisol, and obesity: a role for cortisol responsiveness in identifying individuals prone to obesity / S.D. Hewa-galamulage, T.K. Lee, I.J. Clarke, B.A. Henry // *Domestic Animal Endocrinology*. – 2016. – Vol. 56. – P. S112–S120. DOI: 10.1016/j.domaniend.2016.03.004
12. St-Onge M.P. Sleep–obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment // *Obesity Reviews*. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 34–39. DOI: 10.1111/obr.12499
13. Ogilvie R.P., Patel S.R. The epidemiology of sleep and obesity // *Sleep Health*. – 2017. – Vol. 3, № 5. – P. 383–388. DOI: 10.1016/j.sleh.2017.07.013
14. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology / A.E. Locke, B. Kahali, S.I. Berndt, A.E. Justice, T.H. Pers, F.R. Day, C. Powell, S. Vedantam [et al.] // *Nature*. – 2015. – Vol. 518, № 7538. – P. 197–206. DOI: 10.1038/nature14177
15. Which obesity phenotypes predict poor health-related quality of life in adult men and women? Tehran Lipid and glucose study / P. Amiri, S. Jalali-Farahani, M. Rezaei, F. Hosseinpanah, F. Aziz // *PLoS ONE*. – Vol. 13, № 9. – P. e0203028. DOI: 10.1371/journal.pone.0203028
16. Does the association between early life growth and later obesity differ by race/ethnicity or socioeconomic status? A systematic review / S.B. Andrea, E.R. Hooker, L.C. Messer, T. Tandy, J. Boone-Heinonen // *Annals of Epidemiology*. – 2017. – Vol. 27, № 9. – P. 583–592.e5. DOI: 10.1016/j.annepidem.2017.08.019
17. A systematic review of economic evaluations of local authority commissioned preventative public health interventions in overweight and obesity, physical inactivity, alcohol and illicit drugs use and smoking cessation in the United Kingdom / P. White, H. Skirrow, A. George, A. Memon // *J. Public Health (Oxf)*. – 2018. – Vol. 40, № 4. – P. e521–e530. DOI: 10.1093/pubmed/fdy026
18. The Gut Microbiota as a Mediator of Metabolic Benefits after Bariatric Surgery / F.F. Anhe, T.V. Varin, J.D. Schertzer, A. Marette // *Canadian Journal of Diabetes*. – 2017. – Vol. 41, № 4. – P. 439–447. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.02.002
19. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad / L. Fontané, D.B. Boix, A.G. Arno, G.L. Sanz, J.P.-B. Montoya // *Clínica e Investig. en Arterioscler*. – 2018. – Vol. 30, № 6. – P. 271–279.
20. Gérard P. Gut microbiota and obesity // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2016. – Vol. 73, № 1. – P. 147–162. DOI: 10.1007/s00018-015-2061-5
21. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review / C.M.D.S.P. Indiani, K.F. Rizzardi, P.M. Castelo, L. Fábio C. Ferraz, M. Darrieux, T. Manzano Parisotto // *Childhood Obesity*. – 2018. – Vol. 14, № 8. – P. 501–509. DOI: 10.1089/chi.2018.0040
22. Crovesy L., Masterson D., Rosado E.L. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2020. – Vol. 74, № 9. – P. 1251–1262. DOI: 10.1038/s41430-020-0607-6
23. Shin N.R., Whon T.W., Bae J.W. Proteobacteria: Microbial signature of dysbiosis in gut microbiota // *Trends in Biotechnology*. – 2015. – Vol. 33, № 9. – P. 496–503. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011
24. Growth requirements and fermentation products of *Fusobacterium prausnitzii*, and a proposal to reclassify it as *Faecalibacterium prausnitzii* gen. nov., comb. nov. / S.H. Duncan, G.L. Hold, H.J.M. Harmsen, C.S. Stewart, H.J. Flint // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2002. – Vol. 52, № 6. – P. 2141–2146. DOI: 10.1099/00207713-52-6-2141
25. *Faecalibacterium prausnitzii*: From microbiology to diagnostics and prognostics / M. Lopez-Siles, S.H. Duncan, L.J. Garcia-Gil, M. Martinez-Medina // *ISME Journal*. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 841–852. DOI: 10.1038/ismej.2016.176
26. Functional characterization of novel *Faecalibacterium prausnitzii* strains isolated from healthy volunteers: A step forward in the use of *F. prausnitzii* as a next-generation probiotic / R. Martín, S. Miquel, L. Benevides, C. Bridonneau, V. Robert, S. Hudault, F. Chain, O. Berteau [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2017. – Vol. 8, № 30. – P. 1226. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01226
27. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli* / M. Million, E. Angelakis, M. Maraninchi, M. Henry, R. Giorgi, R. Valero, B. Vialettes, D. Raoult // *Int. J. Obes. Int J Obes (Lond)*. – 2013. – Vol. 37, № 11. – P. 1460–1466. DOI: 10.1038/ijo.2013.20
28. Comparative genomics analysis of *Lactobacillus* species associated with weight gain or weight protection / F. Drissi, V. Merhej, E. Angelakis, A. El Kaoutari, F. Carrière, B. Henrissat, D. Raoult // *Nutr. Diabetes*. – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. e109. DOI: 10.1038/nutd.2014.6
29. *Akkermansia muciniphila* in the Human Gastrointestinal Tract: When, Where, and How? / S.Y. Geerlings, I. Kostopoulos, W.M. de Vos, C. Belzer // *Microorganisms*. – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. 75. DOI: 10.3390/microorganisms6030075
30. Derrien M., Belzer C., de Vos W.M. *Akkermansia muciniphila* and its role in regulating host functions // *Microbial Pathogenesis*. – 2017. – Vol. 106. – P. 171–181. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.02.005
31. The common gut microbe *Eubacterium hallii* also contributes to intestinal propionate formation / C. Engels, H.-J. Ruscheweyh, N. Beerenwinkel, C. Lacroix, C. Schwab // *Front. Microbiol.* – 2016. – Vol. 19, № 7. – P. 713. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00713

32. Alterations of the human gut *Methanobrevibacter smithii* as a biomarker for inflammatory bowel diseases / S.B. Ghavami, E. Rostami, A.A. Sephay, S. Shahrokh, H. Balaii, H.A. Aghdaei, M.R. Zali // *Microb. Pathog.* – 2018. – № 117. – P. 285–289. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.01.029
33. A critical assessment of the ‘sterile womb’ and ‘in utero colonization’ hypotheses: Implications for research on the pioneer infant microbiome / M.E. Perez-Muñoz, M.-C. Arrieta, A.E. Ramer-Tait, J. Walter // *Microbiome.* – 2017. – Vol. 28, № 5 (1). – P. 48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4
34. Microbiota establishment: An in utero colonization decisive for future health? / R. Gschwind, T. Fournier, M.-J. Butel, S. Wydau-Dematteis // *Medecine Sciences.* – 2018. – Vol. 34, № 4. – P. 331–337. DOI: 10.1051/medsci/20183404014
35. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations / A. Riva, F. Borgo, C. Lassandro, E. Verduci, G. Morace, E. Borghi, D. Berry // *Environ. Microbiol.* – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 95–105. DOI: 10.1111/1462-2920.13463
36. Relative Abundance in Bacterial and Fungal Gut Microbes in Obese Children: A Case Control Study / F. Borgo, E. Verduci, A. Riva, C. Lassandro, E. Riva, G. Morace, E. Borghi [et al.] // *Child. Obes.* – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 78–84. DOI: 10.1089/chi.2015.0194
37. Establishment of intestinal microbiota during early life: A longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants / A. Bergström, T.H. Skov, M.I. Bahl, H.M. Roager, L.B. Christensen, K.T. Ejlerskov, C. Mølgaard, K.F. Michaelsen, T.R. Licht // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2014. – Vol. 80, № 9. – P. 2889–2900. DOI: 10.1128/AEM.00342-14
38. The intestinal microbiota composition and weight development in children: The KOALA Birth Cohort Study / L.E.J.M. Scheepers, J. Penders, C.A. Mbakwa, C. Thijs, M. Mommers, I.C.W. Arts // *Int. J. Obes.* – 2015. – Vol. 39, № 1. – P. 16–25. DOI: 10.1038/ijo.2014.178
39. Correlation of intestinal microbiota with overweight and obesity in Kazakh school children / P. Xu, M. Li, J. Zhang, T. Zhang // *BMC Microbiol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 283. DOI: 10.1186/1471-2180-12-283
40. Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: An observational study / C. Vael, S.L. Verhulst, V. Nelen, H. Goossens, K.N. Desager // *Gut Pathog.* – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 8. DOI: 10.1186/1757-4749-3-8
41. Correlation between body mass index and faecal microbiota from children / A. Ignacio, M.R. Fernandes, V.A.A. Rodrigues, F.C. Groppo, A.L. Cardoso, M.J. Avila-Campos, V. Nakano // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 258.e1–258.e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.031
42. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota / C. Milani, S. Duranti, F. Bottacini, E. Casey, F. Turrone, J. Mahony, C. Belzer, S. Delgado Palacio [et al.] // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2017. – Vol. 8, № 81 (4). – P. e00036–e000317. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17
43. Maternal bacteria to correct abnormal gut microbiota in babies born by C-section / É.M. Butler, V. Chiavaroli, J.G.B. Derraik, C.P. Grigg, B.C. Wilson, N. Walker, J.M. O’Sullivan, W.S. Cutfield // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99, № 30. – P. e21315. DOI: 10.1097/MD.00000000000021315
44. Li H.T., Zhou Y.B., Liu J.M. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis // *International Journal of Obesity.* – 2013. – Vol. 37, № 7. – P. 893–899. DOI: 10.1038/ijo.2012.195
45. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: A systematic review and meta-analysis / K. Darmasseelane, M.J. Hyde, S. Santhakumaran, C. Gale, N. Modi // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 26, № 9 (2). – P. e87896. DOI: 10.1371/journal.pone.0087896
46. Kuhle S., Tong O.S., Woolcott C.G. Association between caesarean section and childhood obesity: A systematic review and meta-analysis // *Obesity Reviews.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 295–303. DOI: 10.1111/obr.12267
47. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants’ life: A systematic review / E. Rutayisire, K. Huang, Y. Liu, F. Tao // *BMC Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 86. DOI: 10.1186/s12876-016-0498-0
48. Full Breastfeeding and Obesity in Children: A Prospective Study from Birth to 6 Years / J.A. Ortega-García, N. Kloosterman, L. Alvarez, E. Tobarra-Sánchez, A. Cárcelos-Álvarez, R. Pastor-Valero, F.A. López-Hernández, M. Sánchez-Solis, L. Claudio // *Child. Obes.* – 2018. – Vol. 14, № 5. – P. 327–337. DOI: 10.1089/chi.2017.0335
49. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer / M.G. Dominguez-Bello, K.M. De Jesus-Laboy, N. Shen, L.M. Cox, A. Amir, A. Gonzalez, N.A. Bokulich, S.J. Song [et al.] // *Nat. Med. Nature Publishing Group.* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 250–253. DOI: 10.1038/nm.4039
50. Wallby T., Lagerberg D., Magnusson M. Relationship between Breastfeeding and Early Childhood Obesity: Results of a Prospective Longitudinal Study from Birth to 4 Years // *Breastfeed. Med.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 48–53. DOI: 10.1089/bfm.2016.0124
51. Nutrition in infancy and long-term risk of obesity: Evidence from 2 randomized controlled trials / A. Singhal, K. Kennedy, J. Lanigan, M. Fewtrell, T.J. Cole, T. Stephenson, A. Elias-Jones, L.T. Weaver [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92, № 5. – P. 1133–1144. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29302
52. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? B. Koletzko, R. von Kries, R. Closa, J. Escribano, S. Scaglioni, M. Giovannini, J. Beyer, H. Demmelmair [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89, № 5. – P. 1502S–1508S. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27113D
53. Michaelsen K.F., Greer F.R. Protein needs early in life and long-term health // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014. – Vol. 99, № 3. – P. 718S–722S. DOI: 10.3945/ajcn.113.072603
54. Larnkjær A., Mølgaard C., Michaelsen K.F. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 285–292. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328351c472
55. Turkmen et al. Comparison of Changes in Breast Milk Macronutrient Content during the First Month in Preterm and Term Infants / S. Sahin, T. Ozdemir, N. Katipoglu, A.B. Akcan, M. Kaynak // *Breastfeed. Med.* – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 56–62. DOI: 10.1089/bfm.2019.0141

56. Feeding Mode, but Not Prebiotics, Affects Colonic Microbiota Composition and Volatile Fatty Acid Concentrations in Sow-Reared, Formula-Fed, and Combination-Fed Piglets / M. Wang, E.C. Radlowski, M. Li, M.H. Monaco, S.M. Donovan // *J. Nutr.* – 2019. – Vol. 149, № 12. – P. 2156–2163. DOI: 10.1093/jn/nxz183
57. Impact of infant protein supply and other early life factors on plasma metabolome at 5.5 and 8 years of age: a randomized trial / F.F. Kirchberg, C. Hellmuth, M. Totzauer, O. Uhl, R. Closa-Monasterolo, J. Escribano, D. Gruszfeld, K. Gradowska [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2020. – Vol. 44, № 1. – P. 69–81. DOI: 10.1038/s41366-019-0398-9
58. Role of selected amino acids on plasma IGF-I concentration in infants / M. Fleddermann, H. Demmelmair, V. Grote, M. Bidlingmaier, P. Grimminger, M. Bieloheby, B. Koletzko // *Eur. J. Nutr.* – 2017. – Vol. 56, № 2. – P. 613–620. DOI: 10.1007/s00394-015-1105-9
59. Brands B., Demmelmair H., Koletzko B. How growth due to infant nutrition influences obesity and later disease risk // *Acta Paediatrica.* – 2014. – Vol. 103, № 6. – P. 578–585. DOI: 10.1111/apa.12593
60. Infant formula composition affects energetic efficiency for growth: The BeMIM study, a randomized controlled trial / M. Fleddermann, H. Demmelmair, V. Grote, T. Nikolic, B. Trisic, B. Koletzko // *Clin. Nutr.* – 2014. – Vol. 33, № 4. – P. 588–595. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.12.007
61. Differential sensitivity of chronic high-fat-diet-induced obesity in Sprague-Dawley rats / S.R.K. Devan, S. Arumugam, G. Shankar, S. Poosala // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 29, № 5. – P. 553–563. DOI: 10.1515/jbcpp-2017-0030
62. Das U.N. The lipids that matter from infant nutrition to insulin resistance // *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* – 2002. – Vol. 67, № 1. – P. 1–12. DOI: 10.1054/plef.2002.0374
63. Epigenetic effects of human breast milk / E. Verduci, G. Banderali, S. Barberi, G. Radaelli, A. Lops, F. Betti, E. Riva, M. Giovannini // *Nutrients.* – 2014. – Vol. 6, № 4. – P. 1711–1724. DOI: 10.3390/nu6041711
64. The maternal microbiome during pregnancy and allergic disease in the offspring / P.J. Vuillermin, L. Macia, R. Nanan, M.L.K. Tang, F. Collier, S. Brix // *Seminars in Immunopathology.* – 2017. – Vol. 39, № 6. – P. 669–675. DOI: 10.1007/s00281-017-0652-y
65. Bering S.B. Human milk oligosaccharides to prevent gut dysfunction and necrotizing enterocolitis in preterm neonates // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10, № 10. – P. 1461. DOI: 10.3390/nu10101461
66. Full Breastfeeding and Obesity in Children: A Prospective Study from Birth to 6 Years / J.A. Ortega-García, N. Kloosterman, L. Alvarez, E. Tobarra-Sánchez, A. Cárceles-Álvarez, R. Pastor-Valero, F.A. López-Hernández, M. Sánchez-Solis, L. Claudio // *Child. Obes.* – 2018. – Vol. 14, № 5. – P. 327–337. DOI: 10.1089/chi.2017.0335
67. Obesity and breastfeeding: The strength of association / L. Marseglia, S. Manti, G. D'Angelo, C. Cuppari, V. Salpietro, M. Filippelli, A. Trovato, E. Gitto, C. Salpietro, T. Arrigo // *Women and Birth.* – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 81–86. DOI: 10.1016/j.wombi.2014.12.007
68. Zinöcker M.K., Lindseth I.A. The western diet–microbiome–host interaction and its role in metabolic disease // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 365. DOI: 10.3390/nu10030365
69. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health / R.K. Singh, H.-W. Chang, D. Yan, K.M. Lee, D. Ucmak, K. Wong, M. Abrouk, B. Farahnik [et al.] // *Journal of Translational Medicine.* – 2017. – Vol. 8, № 15 (1). – P. 73. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y
70. Gut microbiome: Profound implications for diet and disease / R.D. Hills, B.A. Pontefract, H.R. Mishcon, C.A. Black, S.C. Sutton, C.R. Theberge // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 1613. DOI: 10.3390/nu11071613
71. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa / C. De Filippo, D. Cavalieri, M. Di Paola, M. Ramazzotti, J. Baptiste Poullet, S. Massart, S. Collini, G. Pieraccini, P. Lionetti // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2010. – Vol. 107, № 33. – P. 14691–14696. DOI: 10.1073/pnas.1005963107
72. Holscher H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota // *Gut Microbes.* – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 172–184. DOI: 10.1080/19490976.2017.1290756
73. Gentile C.L., Weir T.L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health // *Science.* – 2018. – Vol. 362, № 6416. – P. 776–780. DOI: 10.1126/science.aau5812
74. Shifts on gut microbiota associated to mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population / I. Garcia-Mantrana, M. Selma-Royo, C. Alcantara, M.C. Collado // *Front. Microbiol.* – 2018. – Vol. 7, № 9. – P. 890. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00890
75. Surgery for weight loss in adults / J.L. Colquitt, K. Pickett, E. Loveman, G.K. Frampton // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2014. – Vol. 2014, № 8. – P. CD003641. DOI: 10.1002/14651858.CD003641.pub4
76. Phillips B.T., Shikora S.A. The history of metabolic and bariatric surgery: Development of standards for patient safety and efficacy // *Metabolism: Clinical and Experimental.* – 2018. – № 79. – P. 97–107. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.12.010
77. Shifts in intestinal microbiota after duodenal exclusion favor glycemic control and weight loss: a randomized controlled trial / R.V. Cortez, T. Petry, P. Caravatto, R. Pessôa, S.S. Sanabani, M.B. Martinez, T. Sarian, J.E. Salles, R. Cohen, C.R. Taddei // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2018. – Vol. 14, № 11. – P. 1748–1754. DOI: 10.1016/j.soard.2018.07.021
78. Probiotic or synbiotic alters the gut microbiota and metabolism in a randomised controlled trial of weight management in overweight adults / A.A. Hibberd, C.C. Yde, M.L. Ziegler, A.H. Honoré, M.T. Saarinen, S. Lahtinen, B. Stahl, H.M. Jensen, L.K. Stenman // *Benef. Microbes.* – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 121–135. DOI: 10.3920/BM2018.0028
79. Investigation the effect of oleoylethanolamide supplementation on the abundance of *Akkermansia muciniphila* bacterium and the dietary intakes in people with obesity: A randomized clinical trial / L. Payahoo, Y. Khajebishak, M.R. Alivand, H. Soleimanzade, S. Alipour, A. Barzegari, A. Ostadrahimi // *Appetite.* – 2019. – Vol. 1, № 141. – P. 104301. DOI: 10.1016/j.appet.2019.05.032

Состав кишечной микробиоты как фактор риска развития ожирения у детей / П.Ю. Петрова, А.Д. Ага, Е.С. Трапезникова, Е.В. Буданова // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 1. – С. 159–172. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.17

Review

GUT MICROBIOTA AS RISK FACTOR CAUSING OBESITY IN CHILDREN**P.Yu. Petrova, A.D. Aga, E.S. Trapeznikova, E.V. Budanova**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/1 Trubetskaya Str., Moscow, 119048, Russian Federation

Nowadays obesity resulting from abnormal or excessive fat deposits in a body has become a true epidemic. Risk factors that cause the disease include improper lifestyle, hereditary predisposition, as well as metabolic activity of gut microbiota. Research works performed over the last decades indicate that microbes that create colonies in human intestines play a significant role in maintaining proper metabolism. There is a correlation between disorders in gut microbiota structure and immune disorders, elevated susceptibility to infections, and obesity. There is more and more evidence that gut microbiota and its overall bacterial genome exert their influence on nutrients assimilation and regulate energy metabolism and fat accumulation.

Certain differences were detected in microbiota gut structure in children and adults with obesity and people with proper body mass index. Delivery and feeding are among key factors influencing gut microbiota formation in a child. Thus, research results indicate that natural birth, as opposed to cesarean section, can prevent obesity occurrence in a child. Breast-feeding also makes a substantial contribution into development of an infant since breast milk is balanced food that provides optimal metabolism in an infant's body and helps creating proper gut microbiota. At the same time, according to data obtained via numerous research works, artificial feeding can be related to obesity occurrence in future.

Ways to fight obesity include medication therapy, dietary nutrition, physical activity as well as bariatric surgery; the latter is nowadays considered to be the most efficient procedure on the matter. Reduction in body mass via influencing gut microbiota is a promising trend in research in the sphere. Despite there are objective data on benign effects produced by probiotics and prebiotics on gut microbiota, experts haven't been able to reach agreement on their efficiency yet.

Key words: obesity, gut microbiota, obesity in children, probiotics, prebiotics, *Akkermansia muciniphila*, feeding, delivery, nutrition habits.

References

1. Garabedian L.F., Ross-Degnan D., Wharam J.F. Mobile Phone and Smartphone Technologies for Diabetes Care and Self-Management. *Current Diabetes Reports*, 2015, vol. 15, no. 12, pp. 109. DOI: 10.1007/s11892-015-0680-8
2. Davis C.D. The gut microbiome and its role in obesity. *Nutr. Today*, 2016, vol. 51, no. 4, pp. 167–174. DOI: 10.1097/NT.000000000000167
3. Davis H.C. Can the gastrointestinal microbiota be modulated by dietary fibre to treat obesity? *Irish Journal of Medical Science*, 2018, vol. 187, no. 2, pp. 393–402. DOI: 10.1007/s11845-017-1686-9
4. Obesity and overweight. *World health organization*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (23.09.2020) (in Russian).
5. Pihl A.F., Fonvig C.E., Stjernholm T., Hansen T., Pedersen O., Holm J.-C. The role of the gut microbiota in childhood obesity. *Childhood Obesity*, 2016, vol. 12, no. 4, pp. 292–299. DOI: 10.1089/chi.2015.0220
6. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2016, vol. 73, no. 1, pp. 147–162. DOI: 10.1007/s00018-015-2061-5
7. Li D., Wang P., Wang P., Hu X., Chen F. The gut microbiota: A treasure for human health. *Biotechnology Advances*, 2016, vol. 34, no. 7, pp. 1210–1224. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2016.08.003
8. Wang B., Yao M., Lv L., Ling Z., Li L. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering*, 2017, vol. 3, no. 1, pp. 71–82. DOI: 10.1016/J.ENG.2017.01.008
9. Styne D.M., Arslanian S.A., Connor E.L., Farooqi I.S., Murad M.H., Silverstein J.H., Yanovski J.A. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2017, vol. 102, no. 3, pp. 709–757. DOI: 10.1210/jc.2016-2573

© Petrova P.Yu., Aga A.D., Trapeznikova E.S., Budanova E.V., 2021

Polina Yu. Petrova – undergraduate student (e-mail: petrova.polina.13@mail.ru; tel.: +7 (960) 468-87-86; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3357-9093>).

Alexandra D. Aga – undergraduate student (e-mail: alexandra.aga99@gmail.com; tel.: +7 (916) 279-63-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9399-407X>).

Ekaterina S. Trapeznikova – undergraduate student (e-mail: trapeznikova_01@icloud.com; tel.: +7 (952) 524-90-98; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1274-4667>).

Elena V. Budanova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department for Microbiology, Virology and Immunology (e-mail: e.v.budanova@mail.ru; tel.: +7 (925) 704-39-09; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1864-5635>).

10. McCuen-Wurst C., Ruggieri M., Allison K.C. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2018, vol. 1411, no. 1, pp. 96–105. DOI: 10.1111/nyas.13467
11. Hewagalamulage S.D., Lee T.K., Clarke I.J., Henry B.A. Stress, cortisol, and obesity: a role for cortisol responsiveness in identifying individuals prone to obesity. *Domestic Animal Endocrinology*, 2016, vol. 56, pp. S112–S120. DOI: 10.1016/j.domaniend.2016.03.004
12. St-Onge M.P. Sleep–obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment. *Obesity Reviews*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 34–39. DOI: 10.1111/obr.12499
13. Ogilvie R.P., Patel S.R. The epidemiology of sleep and obesity. *Sleep Health*, 2017, vol. 3, no. 5, pp. 383–388. DOI: 10.1016/j.sleh.2017.07.013
14. Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I., Justice A.E., Pers T.H., Day F.R., Powell C., Vedantam S. [et al.]. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 2015, vol. 518, no. 7538, pp. 197–206. DOI: 10.1038/nature14177
15. Amiri P., Jalali-Farahani S., Rezaei M., Hosseinpanah F., Aziz F. Which obesity phenotypes predict poor health-related quality of life in adult men and women? Tehran Lipid and glucose study. *PLoS ONE*, vol. 13, no. 9, pp. e0203028. DOI: 10.1371/journal.pone.0203028
16. Andrea S.B., Hooker E.R., Messer L.C., Tandy T., Boone-Heinonen J. Does the association between early life growth and later obesity differ by race/ethnicity or socioeconomic status? A systematic review. *Annals of Epidemiology*, 2017, vol. 27, no. 9, pp. 583–592.e5. DOI: 10.1016/j.annepidem.2017.08.019
17. White P., Skirrow H., George A., Memon A. A systematic review of economic evaluations of local authority commissioned preventative public health interventions in overweight and obesity, physical inactivity, alcohol and illicit drugs use and smoking cessation in the United Kingdom. *J. Public Health (Oxf)*, 2018, vol. 40, no. 4, pp. e521–e530. DOI: 10.1093/pubmed/fdy026
18. Anhe F.F., Varin T.V., Schertzer J.D., Marette A. The Gut Microbiota as a Mediator of Metabolic Benefits after Bariatric Surgery. *Canadian Journal of Diabetes*, 2017, vol. 41, no. 4, pp. 439–447. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.02.002
19. Fontané L., Boix D.B., Arno A.G., Sanz G.L., Montoya J.P.-B. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clínica e Investig. en Arterioscler.*, 2018, vol. 30, no. 6, pp. 271–279.
20. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2016, vol. 73, no. 1, pp. 147–162. DOI: 10.1007/s00018-015-2061-5
21. Indiani C.M.D.S.P., Rizzardi K.F., Castelo P.M., Fábio L. Ferraz C., Darrieux M., Manzano Parisotto T. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Childhood Obesity*, 2018, vol. 14, no. 8, pp. 501–509. DOI: 10.1089/chi.2018.0040
22. Crovesy L., Masterson D., Rosado E.L. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2020, vol. 74, no. 9, pp. 1251–1262. DOI: 10.1038/s41430-020-0607-6
23. Shin N.R., Whon T.W., Bae J.W. Proteobacteria: Microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in Biotechnology*, 2015, vol. 33, no. 9, pp. 496–503. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011
24. Duncan S.H., Hold G.L., Harmsen H.J.M., Stewart C.S., Flint H.J. Growth requirements and fermentation products of *Fusobacterium prausnitzii*, and a proposal to reclassify it as *Faecalibacterium prausnitzii* gen. nov., comb. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2002, vol. 52, no. 6, pp. 2141–2146. DOI: 10.1099/00207713-52-6-2141
25. Lopez-Siles M., Duncan S.H., Garcia-Gil L.J., Martinez-Medina M. *Faecalibacterium prausnitzii*: From microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME Journal*, 2017, vol. 11, no. 4, pp. 841–852. DOI: 10.1038/ismej.2016.176
26. Martín R., Miquel S., Benevides L., Bridonneau C., Robert V., Hudault S., Chain F., Berteau O. [et al.]. Functional characterization of novel *Faecalibacterium prausnitzii* strains isolated from healthy volunteers: A step forward in the use of *F. prausnitzii* as a next-generation probiotic. *Front. Microbiol.*, 2017, vol. 8, no. 30, pp. 1226. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01226
27. Million M., Angelakis E., Maraninchi M., Henry M., Giorgi R., Valero R., Vialettes B., Raoult D. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *Int. J. Obes. Int J Obes (Lond)*, 2013, vol. 37, no. 11, pp. 1460–1466. DOI: 10.1038/ijo.2013.20
28. Drissi F., Merhej V., Angelakis E., El Kaoutari A., Carrière F., Henrissat B., Raoult D. Comparative genomics analysis of *Lactobacillus* species associated with weight gain or weight protection. *Nutr. Diabetes*, 2014, vol. 4, no. 2, pp. e109. DOI: 10.1038/ntud.2014.6
29. Geerlings S.Y., Kostopoulos I., de Vos W.M., Belzer C. *Akkermansia muciniphila* in the Human Gastrointestinal Tract: When, Where, and How? *Microorganisms*, 2018, vol. 6, no. 3, pp. 75. DOI: 10.3390/microorganisms6030075
30. Derrien M., Belzer C., de Vos W.M. *Akkermansia muciniphila* and its role in regulating host functions. *Microbial Pathogenesis*, 2017, vol. 106, pp. 171–181. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.02.005
31. Engels C., Ruscheweyh H.-J., Beerenwinkel N., Lacroix C., Schwab C. The common gut microbe *Eubacterium hallii* also contributes to intestinal propionate formation. *Front. Microbiol.*, 2016, vol. 19, no. 7, pp. 713. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00713
32. Ghavami S.B., Rostami E., Sephay A.A., Shahrokh S., Balaii H., Aghdaei H.A., Zali M.R. Alterations of the human gut *Methanobrevibacter smithii* as a biomarker for inflammatory bowel diseases. *Microb. Pathog.*, 2018, no. 117, pp. 285–289. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.01.029
33. Perez-Muñoz M.E., Arrieta M.-C., Ramer-Tait A.E., Walter J. A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: Implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*, 2017, vol. 28, no. 5 (1), pp. 48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4
34. Gschwind R., Fournier T., Butel M.-J., Wydau-Dematteis S. Microbiota establishment: An in utero colonization decisive for future health? *Medecine Sciences*, 2018, vol. 34, no. 4, pp. 331–337. DOI: 10.1051/medsci/20183404014
35. Riva A., Borgo F., Lassandro C., Verduci E., Morace G., Borghi E., Berry D. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ. Microbiol.*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 95–105. DOI: 10.1111/1462-2920.13463

36. Borgo F., Verduci E., Riva A., Lassandro C., Riva E., Morace G., Borghi E. [et al.]. Relative Abundance in Bacterial and Fungal Gut Microbes in Obese Children: A Case Control Study. *Child. Obes.*, 2017, vol. 13, no. 1, pp. 78–84. DOI: 10.1089/chi.2015.0194
37. Bergström A., Skov T.H., Bahl M.I., Roager H.M., Christensen L.B., Ejlerskov K.T., Mølgaard C., Michaelsen K.F., Licht T.R. Establishment of intestinal microbiota during early life: A longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2014, vol. 80, no. 9, pp. 2889–2900. DOI: 10.1128/AEM.00342-14
38. Scheepers L.E.J.M., Penders J., Mbakwa C.A., Thijs C., Mommers M., Arts I.C.W. The intestinal microbiota composition and weight development in children: The KOALA Birth Cohort Study. *Int. J. Obes.*, 2015, vol. 39, no. 1, pp. 16–25. DOI: 10.1038/ijo.2014.178
39. Xu P., Li M., Zhang J., Zhang T. Correlation of intestinal microbiota with overweight and obesity in Kazakh school children. *BMC Microbiol.*, 2012, vol. 12, pp. 283. DOI: 10.1186/1471-2180-12-283
40. Vaal C., Verhulst S.L., Nelen V., Goossens H., Desager K.N. Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: An observational study. *Gut Pathog.*, 2011, vol. 3, no. 1, pp. 8. DOI: 10.1186/1757-4749-3-8
41. Ignacio A., Fernandes M.R., Rodrigues V.A.A., Groppo F.C., Cardoso A.L., Avila-Campos M.J., Nakano V. Correlation between body mass index and faecal microbiota from children. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2016, vol. 22, no. 3, pp. 258.e1–258.e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.031
42. Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrone F., Mahony J., Belzer C., Delgado Palacio S. [et al.]. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2017, vol. 81, no. 4, pp. e00036–e000317. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17
43. Butler E.M., Chiavaroli V., Derraik J.G.B., Grigg C.P., Wilson B.C., Walker N., O'Sullivan J.M., Cutfield W.S. Maternal bacteria to correct abnormal gut microbiota in babies born by C-section. *Medicine (Baltimore)*, 2020, vol. 99, no. 30, pp. e21315. DOI: 10.1097/MD.00000000000021315
44. Li H.T., Zhou Y.B., Liu J.M. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*, 2013, vol. 37, no. 7, pp. 893–899. DOI: 10.1038/ijo.2012.195
45. Darmasseelane K., Hyde M.J., Santhakumaran S., Gale C., Modi N. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, vol. 26, no. 9 (2), pp. e87896. DOI: 10.1371/journal.pone.0087896
46. Kuhle S., Tong O.S., Woolcott C.G. Association between caesarean section and childhood obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 2015, vol. 16, no. 4, pp. 295–303. DOI: 10.1111/obr.12267
47. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. *BMC Gastroenterol.*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 86. DOI: 10.1186/s12876-016-0498-0
48. Ortega-García J.A., Kloosterman N., Alvarez L., Tobarra-Sánchez E., Cárcelos-Álvarez A., Pastor-Valero R., López-Hernández F.A., Sánchez-Solis M., Claudio L. Full Breastfeeding and Obesity in Children: A Prospective Study from Birth to 6 Years. *Child. Obes.*, 2018, vol. 14, no. 5, pp. 327–337. DOI: 10.1089/chi.2017.0335
49. Dominguez-Bello M.G., De Jesus-Laboy K.M., Shen N., Cox L.M., Amir A., Gonzalez A., Bokulich N.A., Song S.J. [et al.]. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat. Med. Nature Publishing Group*, 2016, vol. 22, no. 3, pp. 250–253. DOI: 10.1038/nm.4039
50. Wallby T., Lagerberg D., Magnusson M. Relationship between Breastfeeding and Early Childhood Obesity: Results of a Prospective Longitudinal Study from Birth to 4 Years. *Breastfeed. Med.*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. 48–53. DOI: 10.1089/bfm.2016.0124
51. Singhal A., Kennedy K., Lanigan J., Fewtrell M., Cole T.J., Stephenson T., Elias-Jones A., Weaver L.T. [et al.]. Nutrition in infancy and long-term risk of obesity: Evidence from 2 randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010, vol. 92, no. 5, pp. 1133–1144. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29302
52. Koletzko B., von Kries R., Closa R., Escribano J., Scaglioni S., Giovannini M., Beyer J., Demmelmair H. [et al.]. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009, vol. 89, no. 5, pp. 1502S–1508S. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27113D
53. Michaelsen K.F., Greer F.R. Protein needs early in life and long-term health. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2014, vol. 99, no. 3, pp. 718S–722S. DOI: 10.3945/ajcn.113.072603
54. Larnkjær A., Mølgaard C., Michaelsen K.F. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2012, vol. 15, no. 3, pp. 285–292. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328351c472
55. Sahin S., Ozdemir T., Katipoglu N., Akcan A.B., Kaynak M. Turkmen et al. Comparison of Changes in Breast Milk Macronutrient Content during the First Month in Preterm and Term Infants. *Breastfeed. Med.*, 2020, vol. 15, no. 1, pp. 56–62. DOI: 10.1089/bfm.2019.0141
56. Wang M., Radlowski E.C., Li M., Monaco M.H., Donovan S.M. Feeding Mode, but Not Prebiotics, Affects Colonic Microbiota Composition and Volatile Fatty Acid Concentrations in Sow-Reared, Formula-Fed, and Combination-Fed Piglets. *J. Nutr.*, 2019, vol. 149, no. 12, pp. 2156–2163. DOI: 10.1093/jn/nxz183
57. Kirchberg F.F., Hellmuth C., Totzauer M., Uhl O., Closa-Monasterolo R., Escribano J., Gruszfeld D., Gradowska K. [et al.]. Impact of infant protein supply and other early life factors on plasma metabolome at 5.5 and 8 years of age: a randomized trial. *Int. J. Obes.*, 2020, vol. 44, no. 1, pp. 69–81. DOI: 10.1038/s41366-019-0398-9
58. Fleddermann M., Demmelmair H., Grote V., Bidlingmaier M., Grimminger P., Bielowhuby M., Koletzko B. Role of selected amino acids on plasma IGF-I concentration in infants. *Eur. J. Nutr.*, 2017, vol. 56, no. 2, pp. 613–620. DOI: 10.1007/s00394-015-1105-9
59. Brands B., Demmelmair H., Koletzko B. How growth due to infant nutrition influences obesity and later disease risk. *Acta Paediatrica*, 2014, vol. 103, no. 6, pp. 578–585. DOI: 10.1111/apa.12593
60. Fleddermann M., Demmelmair H., Grote V., Nikolic T., Trisic B., Koletzko B. Infant formula composition affects energetic efficiency for growth: The BeMIM study, a randomized controlled trial. *Clin. Nutr.*, 2014, vol. 33, no. 4, pp. 588–595. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.12.007

61. Devan S.R.K., Arumugam S., Shankar G., Poosala S. Differential sensitivity of chronic high-fat-diet-induced obesity in Sprague-Dawley rats. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.*, 2018, vol. 29, no. 5, pp. 553–563. DOI: 10.1515/jbcp-2017-0030
62. Das U.N. The lipids that matter from infant nutrition to insulin resistance. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2002, vol. 67, no. 1, pp. 1–12. DOI: 10.1054/plef.2002.0374
63. Verduci E., Banderali G., Barberi S., Radaelli G., Lops A., Betti F., Riva E., Giovannini M. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients*, 2014, vol. 6, no. 4, pp. 1711–1724. DOI: 10.3390/nu6041711
64. Vuillermin P.J., Macia L., Nanan R., Tang M.L.K., Collier F., Brix S. The maternal microbiome during pregnancy and allergic disease in the offspring. *Seminars in Immunopathology*, 2017, vol. 39, no. 6, pp. 669–675. DOI: 10.1007/s00281-017-0652-y
65. Bering S.B. Human milk oligosaccharides to prevent gut dysfunction and necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Nutrients*, 2018, vol. 10, no. 10, pp. 1461. DOI: 10.3390/nu10101461
66. Ortega-García J.A., Kloosterman N., Alvarez L., Tobarra-Sánchez E., Cárcelos-Álvarez A., Pastor-Valero R., López-Hernández F.A., Sánchez-Solis M., Claudio L. Full Breastfeeding and Obesity in Children: A Prospective Study from Birth to 6 Years. *Child. Obes.*, 2018, vol. 14, no. 5, pp. 327–337. DOI: 10.1089/chi.2017.0335
67. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Cuppari C., Salpietro V., Filippelli M., Trovato A., Gitto E., Salpietro C., Arrigo T. Obesity and breastfeeding: The strength of association. *Women and Birth*, 2015, vol. 28, no. 2, pp. 81–86. DOI: 10.1016/j.wombi.2014.12.007
68. Zinöcker M.K., Lindseth I.A. The western diet–microbiome–host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients*, 2018, vol. 10, no. 3, pp. 365. DOI: 10.3390/nu10030365
69. Singh R.K., Chang H.-W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K., Abrouk M., Farahnik B. [et al.]. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, 2017, vol. 8, no. 15 (1), pp. 73. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y
70. Hills R.D., Pontefract B.A., Mishcon H.R., Black C.A., Sutton S.C., Theberge C.R. Gut microbiome: Profound implications for diet and disease. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no. 7, pp. 1613. DOI: 10.3390/nu11071613
71. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Baptiste Poulet J., Massart S., Collini S., Pieraccini G., Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2010, vol. 107, no. 33, pp. 14691–14696. DOI: 10.1073/pnas.1005963107
72. Holscher H.D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, 2017, vol. 8, no. 2, pp. 172–184. DOI: 10.1080/19490976.2017.1290756
73. Gentile C.L., Weir T.L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*, 2018, vol. 362, no. 6416, pp. 776–780. DOI: 10.1126/science.aau5812
74. Garcia-Mantrana I., Selma-Royo M., Alcantara C., Collado M.C. Shifts on gut microbiota associated to mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population. *Front. Microbiol.*, 2018, vol. 7, no. 9, pp. 890. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00890
75. Colquitt J.L., Pickett K., Loveman E., Frampton G.K. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, vol. 2014, no. 8, pp. CD003641. DOI: 10.1002/14651858.CD003641.pub4
76. Phillips B.T., Shikora S.A. The history of metabolic and bariatric surgery: Development of standards for patient safety and efficacy. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2018, no. 79, pp. 97–107. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.12.010
77. Cortez R.V., Petry T., Caravatto P., Pessôa R., Sanabani S.S., Martinez M.B., Sarian T., Salles J.E., Cohen R., Taddei C.R. Shifts in intestinal microbiota after duodenal exclusion favor glycemic control and weight loss: a randomized controlled trial. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 2018, vol. 14, no. 11, pp. 1748–1754. DOI: 10.1016/j.soard.2018.07.021
78. Hibberd A.A., Yde C.C., Ziegler M.L., Honoré A.H., Saarinen M.T., Lahtinen S., Stahl B., Jensen H.M., Stenman L.K. Probiotic or synbiotic alters the gut microbiota and metabolism in a randomised controlled trial of weight management in overweight adults. *Benef. Microbes*, 2019, vol. 10, no. 2, pp. 121–135. DOI: 10.3920/BM2018.0028
79. Payahoo L., Khajebishak Y., Alivand M.R., Soleimanzade H., Alipour S., Barzegari A., Ostadrahimi A. Investigation the effect of oleoylethanolamide supplementation on the abundance of Akkermansia muciniphila bacterium and the dietary intakes in people with obesity: A randomized clinical trial. *Appetite*, 2019, vol. 1, no. 141, pp. 104301. DOI: 10.1016/j.appet.2019.05.032

Petrova P.Yu., Aga A.D., Trapeznikova E.S., Budanova E.V. Gut microbiota as risk factor causing obesity in children. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 1, pp. 159–172. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.17.eng

Получена: 26.01.2021

Принята: 16.02.2021

Опубликована: 30.03.2021