

УДК 618.4+618.63]-07:616.34-053.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD630240>

Влияние способа родоразрешения и типа вскармливания на микробиом кишечника детей в постнатальном периоде

В.В. Баринаова¹, Д.О. Иванов², И.О. Буштырева¹, В.В. Дудурич³, Д.Е. Полев⁴, Е.Э. Артоуз⁵¹ Клиника профессора Буштыревой, Ростов-на-Дону, Россия;² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;³ Медико-генетический центр CERBALAB, Санкт-Петербург, Россия;⁴ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;⁵ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Рост частоты кесарева сечения и искусственного вскармливания формирует предрасположенность к аллергическим заболеваниям, ожирению и сахарному диабету. Один из патогенетических механизмов этих процессов включает в себя изменения микробиома кишечника детей.

Цель — изучить влияние способа родоразрешения и типа вскармливания на состав микробиома кишечника детей.

Материалы и методы. В исследование включены 103 ребенка в возрасте 4–6 нед. жизни (1-я группа — 39 детей на грудном вскармливании, рожденных через естественные родовые пути; 2-я группа — 10 детей на искусственном вскармливании, рожденных через естественные родовые пути; 3-я группа — 31 ребенок на грудном вскармливании, рожденный путем кесарева сечения; 4-я группа — 23 младенца на искусственном вскармливании, рожденных путем кесарева сечения). Каждому ребенку производили забор кала для секвенирования генов 16S рибосомной РНК.

Результаты. Выявлены статистически значимые отличия по относительному содержанию бактерий рода *Akkermansia* [34,07 (29,29–38,85) % в 4-й группе и 0,01 (0,01–0,02) % в 1-й группе; $p = 0,011$], рода *Bifidobacterium* [30,68 (21,65–39,41) % в 1-й группе и 17,08 (9,86–21,68) % в 4-й группе ($p = 0,002$); 31,46 (24,30–52,97) % в 3-й группе и 17,08 (9,86–21,68) % в 4-й группе ($p = 0,001$)], а также рода *Enterococcus* [4,69 (1,01–8,59) % в 3-й группе и 0,58 (0,12–1,87) % в 1-й группе ($p = 0,003$); 4,29 (2,07–6,96) % в 4-й группе и 0,58 (0,12–1,87) % в 1-й группе ($p = 0,001$)]. Коэффициент корреляционной адаптометрии был максимальным для в группах, находящихся на грудном вскармливании. Анализ заболеваемости детей на первом году жизни выявил статистически значимые отличия по частоте встречаемости острой респираторной вирусной инфекции между детьми 1-й и 4-й групп (17,9 и 78,3 % соответственно; $p = 0,0064$) и 3-й и 4-й групп (32,2 и 78,3 % соответственно; $p = 0,018$).

Заключение. Относительное содержание бактерий рода *Bifidobacterium* зависит от типа вскармливания в большей степени, чем от способа родоразрешения. Способ родоразрешения при этом влияет на частоту выявления условно-патогенных бактерий рода *Enterococcus*. Корреляционный анализ продемонстрировал роль грудного вскармливания как одного из механизмов «обучения» и созревания иммунной системы ребенка.

Ключевые слова: микробиом кишечника; неонатальный период; естественные роды; кесарево сечение; грудное вскармливание; искусственное вскармливание.

Как цитировать

Баринаова В.В., Иванов Д.О., Буштырева И.О., Дудурич В.В., Полев Д.Е., Артоуз Е.Э. Влияние способа родоразрешения и типа вскармливания на микробиом кишечника детей в постнатальном периоде // Журнал акушерства и женских болезней. 2024. Т. 73. № 4. С. 5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD630240>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD630240>

Impact of the method of delivery and feeding practice on the gut microbiome of infants in the postnatal period

Victoria V. Barinova¹, Dmitry O. Ivanov², Irina O. Bushtyreva¹, Vasilisa V. Dudurich³, Dmitry E. Polev⁴, Ekaterina E. Artouz⁵

¹ Professor Bushtyreva's Clinic Ltd., Rostov-on-Don, Russia;

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

³ CerbaLab Ltd., Saint Petersburg, Russia;

⁴ St. Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The increasing frequency of cesarean sections and artificial feeding creates a predisposition to allergic diseases, obesity, and diabetes mellitus. Pathogenesis of these involves changes in the gut microbiome of infants.

AIM: The aim of this study was to evaluate the impact of the method of delivery and feeding practice on the gut microbiome of infants.

MATERIALS AND METHODS: This study included 103 infants aged 4–6 weeks (group 1: 39 infants born vaginally and breastfed; group 2: 10 infants born vaginally and formula-fed; group 3: 31 infants born by caesarean section and breastfed; group 4: 23 infants born by caesarean section and formula-fed), each of whom had stool collected for 16S ribosomal RNA gene sequencing.

RESULTS: We found differences in the relative abundance of *Akkermansia* spp. [34.07 (29.29–38.85)% in group 4 and 0.01 (0.01–0.02)% in group 1; $p = 0.011$], *Bifidobacterium* spp. [30.68 (21.65–39.41)% in group 1 and 17.08 (9.86–21.68)% in group 4, ($p = 0.002$); 31.46 (24.30–52.97)% in group 3 and 17.08 (9.86–21.68)% in group 4 ($p = 0.001$)], and *Enterococcus* spp. [4.69 (1.01–8.59)% in group 3 and 0.58 (0.12–1.87)% in group 1 ($p = 0.003$); 4.29 (2.07–6.96)% in group 4 and 0.58 (0.12–1.87)% in group 1 ($p = 0.001$)]. The coefficient of correlation adaptometry was maximum for groups of infants who were breastfed. Analysis of the morbidity of infants in the first year of life revealed differences in the incidence of acute respiratory viral infections between infants in groups 1 and 4 (17.9 and 78.3%, respectively; $p = 0.0064$), as well as groups 3 and 4 (32.2 and 78.3%, respectively; $p = 0.018$).

CONCLUSIONS: The relative abundance of *Bifidobacterium* spp. depends on feeding practice to a greater extent than on the method of delivery. The method of delivery affects the relative abundance of opportunistic bacteria such as *Enterococcus* spp. Correlation analysis demonstrated the role of breastfeeding as a mechanism for “learning” and maturing the immune system of children.

Keywords: gut microbiome; neonatal period; natural childbirth; cesarean section; breastfeeding; artificial feeding.

To cite this article

Barinova VV, Ivanov DO, Bushtyreva IO, Dudurich VV, Polev DE, Artouz EE. Impact of the method of delivery and feeding practice on the gut microbiome of infants in the postnatal period. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2024;73(4):5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD630240>

ОБОСНОВАНИЕ

В эпоху быстрого развития медицинских технологий процесс родов становится все менее приближенным к физиологичному под все большим контролем многочисленного оборудования и при медикаментозном воздействии. С одной стороны, это приводит к снижению материнской и младенческой смертности, с другой — неизбежно к росту числа кесаревых сечений и, в том числе, как следствие, к искусственному вскармливанию младенца [1–3]. Безусловно, акушеры стремятся к тому, чтобы ни одно кесарево сечение не было выполнено без показаний, а в задачи неонатологов входит помощь в налаживании грудного вскармливания. Тем не менее, растет беспокойство по поводу потенциальных последствий оперативного родоразрешения и искусственного вскармливания для новорожденного, в том числе, микробиоты его кишечника [4, 5].

Одно из наиболее существенных различий между кесаревым сечением и вагинальными родами заключается в первоначальном микробном воздействии на новорожденного [6]. Во время вагинальных родов новорожденные пересекают родовые пути, встречая разнообразный набор материнских микроорганизмов, обеспечивающих раннюю инокуляцию кишечника ребенка [7–9]. Материнская микробиота, включающая лактобактерии влагалища и бифидобактерии из кишечника при самопроизвольном опорожнении прямой кишки в потужном периоде, обеспечивает основу для формирования здорового микробного сообщества новорожденного [10]. При этом дети, рожденные путем операции кесарева сечения, подвержены воздействию микроорганизмов окружающей среды, преобладающих в условиях лечебных учреждений, а также на коже матери [11, 12].

Что касается типа вскармливания после рождения ребенка, то этот механизм считают по своей значимости даже более важным, чем способ родоразрешения. Известны и доказаны различия в микробиоте кишечника младенцев, находящихся на исключительно грудном и искусственном вскармливании. Главные компоненты грудного молока, формирующие состав микробиома кишечника ребенка, — олигосахариды. Олигосахариды женского молока представляют собой сложные гликаны, устойчивые к пищеварению и осуществляющие ряд функций в дистальном отделе желудочно-кишечного тракта ребенка [13]. Идентифицировано более 200 уникальных олигосахаридов, и доказано, что генетика матери влияет на конкретный состав олигосахаридов грудного молока [13]. Олигосахариды являются пребиотическим субстратом для бактерий рода *Bifidobacterium*, а также действуют в качестве рецептора-ловушки для патогенных микроорганизмов [13]. Добавление олигосахаридов и других пребиотиков в детские смеси за последнее десятилетие, вероятно, привело к некоторой конвергенции микробиоты детей на искусственном и грудном вскармливании.

Кроме олигосахаридов дети получают постоянный источник полезных бактерий непосредственно из самого грудного молока, содержащего *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium* и *Veillonella* (все резидентные роды бактерий, обнаруженные в микробиоме кишечника ребенка первых месяцев жизни), а также не менее важные секреторные иммуноглобулины, обеспечивающие работу иммунной системы в просвете кишечника новорожденного [14–16].

Функциональная активность микробиома кишечника детей, находящихся на искусственном вскармливании, похожа на таковую у взрослых [17]. Микробиом кишечника этих детей включает большую долю генов, связанных с синтезом желчных кислот и метана, и в меньшей степени представлен генами, ответственными за углеводный и липидный обмен, а также биосинтез жирных кислот [18]. По сравнению с микробиомом детей, находящихся на искусственном вскармливании, микробиом младенцев на грудном вскармливании содержит больше генов, обеспечивающих метаболизм витаминов и кофакторов, детоксикацию свободных радикалов и метаболизм глутатиона [18, 19].

Так или иначе состав микробиоты кишечника ребенка в первые месяцы жизни оказывает длительное влияние на формирование траектории здоровья человека, формируя в некоторых случаях предрасположенность к метаболическим нарушениям (ожирению, сахарному диабету, инсулинорезистентности), а также нарушениям работы иммунной системы (аллергическим реакциям, атопическому дерматиту, бронхиальной астме) [20, 21].

Цель — изучить влияние способа родоразрешения и типа вскармливания на состав микробиома кишечника детей в возрасте 4–6 нед. жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 103 ребенка в возрасте 4–6 нед. жизни, обследованных в условиях ООО «Клиника профессора Буштыревой» в рамках Приказа Минздрава России от 10.08.2017 № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» с 2021 по 2022 г. Все дети разделены на четыре группы: в 1-ю группу вошли 39 детей, рожденных через естественные родовые пути и находившихся на грудном вскармливании; во 2-ю группу — 10 детей, родившихся через естественные родовые пути и находившихся на искусственном вскармливании; в 3-ю группу — 31 ребенок, рожденный путем кесарева сечения и находившийся на грудном вскармливании; в 4-ю группу — 23 младенца, родившихся путем операции кесарева сечения и находившихся на искусственном вскармливании. У каждого ребенка в 4–6 нед. после рождения брали кал для секвенирования генов 16S рибосомной РНК. Критерии включения в исследование: здоровые дети возраста 4–6 нед., рожденные в результате доношенной

беременности, выписанные из родильного стационара на 2–3-и сутки после родов, находившиеся на исключительно грудном или полностью искусственном (молочными смесями) вскармливании.

Критерии не включения:

- преждевременные роды;
- дети, рожденные от матерей с беременностью, протекавшей на фоне преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, задержки развития плода, тяжелой экстрагенитальной и акушерской патологии;
- дети, находившиеся после родоразрешения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных;
- дети на смешанном типе вскармливания.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, появление признаков острой респираторной вирусной или кишечной инфекции у ребенка в процессе исследования, информация о приеме ребенком любых биологических препаратов, воздействующих на микробиоту кишечника (про-, пре-, син-, сим- и метаболитов).

Каждая мать, как законный представитель ребенка, заполнила информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Локальный этический комитет ООО «Клиника профессора Буштыревой» одобрил проведение настоящего исследования.

Взятие образцов

Биологический образец забирали сухим стерильным зондом и помещали в пробирку со специальной стерильной транспортной средой. Кал забирали из подгузника после дефекации ребенка в день исследования естественным путем без применения слабительных и клизм.

Образец кала помещали в пробирку Эппендорф со специальной «транспортной средой с муколитиком» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). До выделения ДНК материал сохраняли при температуре +4 °C.

Тотальную ДНК выделяли из образцов кала, подвергнутых гомогенизации в лизирующем растворе. Гомогенизацию проводили вместе с шариками с последующей экстракцией ДНК методом сорбентной колонки (Qiagen, США) в соответствии с рекомендациями производителя.

Библиотеки для секвенирования 16S рибосомной РНК готовили в соответствии с протоколом Illumina по подготовке 16S метагеномных библиотек для секвенирования (Part #15044223 Rev. B). Для первичной амплификации использовали рекомендованные праймеры к участку V3–V4 гена 16S рибосомной РНК, несущие адаптерные последовательности на 5'-конце. Для первого раунда амплификации брали по 5 нг геномной ДНК и проводили 25 циклов полимеразной цепной реакции с использованием смеси KAPA HiFi HotStart ReadyMix (2×) (Roche Diagnostics, Швейцария). Продукты амплификации очищали на магнитных частицах, брали по 10 нг ДНК

и проводили 8 циклов индексирующей полимеразной цепной реакции с использованием наборов KAPA HiFi HotStart ReadyMix и Nextera XT Index Kit (Illumina, США). Готовые библиотеки очищали на магнитных частицах, пулировали в эквимольном соотношении и секвенировали на платформе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора MiSeq Reagent Kits v2 (Illumina, США) в парноконцевом режиме с длинами прямого и обратного прочтений по 250 нуклеотидов.

Анализ данных

Биоинформатическую обработку результатов секвенирования проводили с помощью собственного биоинформатического пайплайна, реализованного на языках программирования R 3.6 и Python 3. На первом этапе обработки последовательности праймеров обрезали для парных прочтений, а прочтения, не содержащие последовательности праймеров удаляли. Затем удаляли прочтения с плохим качеством (по Phred score менее 10 баллов) и короткие прочтения (менее 200 п. н.) и обрабатывали полученные данные с помощью конвейера DADA2 для выявления точных вариантов последовательностей [22]. После этого прямые и обратные прочтения конкатенировали, а полученные последовательности использовали для таксономической классификации по методу Naive Bayes [23] с использованием референсной базы данных SILVA 138 [24]. Виды бактерий идентифицировали с помощью алгоритма точного совпадения в DADA2 по предварительно обработанным соответствующим образом последовательностям SILVA 138 с помощью пользовательских скриптов.

Статистический анализ

В процессе обработки данных оценивали значения медианы и интерквартильного размаха. Статистическая значимость результатов рассчитана при доверительной вероятности 95 %. Для сравнения групп использованы непараметрический критерий Краскела – Уоллиса для независимых выборок и непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Для статистической обработки данных применен алгоритм «деревья решений» (или «деревья классификации»), а также ROC-анализ, дающий дополнительные инструменты для анализа построенных моделей и их верификации.

Исходные признаки обработаны с использованием пакетов прикладных программ Statistica 14.0.0.15, Microsoft Excel 2019, IBM SPSS 27.0.0.1. Для нахождения решающих правил с помощью пакета SPSS применены алгоритмы Ranfor («случайный лес») и Decision Tree («деревья решений») с кросс-проверкой. Для снижения размерности исходных параметров использован модуль «Скрининг предикторов» пакета Statistica.

Для визуализации непараметрических корреляций применен пакет GVedit 2.39.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Микробиом кишечника анализировали на таксономическом уровне микробных родов. Суммарно обнаружен 81 род микроорганизмов. Из них с помощью метода «деревья решений» выявлен 21 род, по относительной представленности которого в четырех группах различия между группами были максимальными (табл. 1): *Escherichia/Shigella*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Clostridium_sensu_stricto_1*, *Klebsiella*, *Gemella*, *Atopobium*, *Actinomyces*, *Parabacteroides*, *Akkermansia*, *Prevotella*, *Bilophila*, *Haemophilus*, *Blautia*, *Floricoccus*, *Faecalibacterium*, *Collinsella*.

Относительная представленность этих родов в составе микробиома кишечника детей всех четырех групп представлена в табл. 2.

При анализе относительной представленности родов бактерий в составе микробиома кишечника детей из 4-й группы выявлены следующие статистически значимые отличия: средняя представленность бактерий рода *Akkermansia* в группе детей, рожденных оперативным путем и находившихся на искусственном вскармливании, была значимо выше, чем у детей, находившихся на исключительно грудном вскармливании и рожденных через естественные родовые пути, — 34,07 (29,29–38,85) и 0,01 (0,01–0,02) % соответственно ($p = 0,011$).

Показатели средней относительной представленности бактерий рода *Bifidobacterium* в кишечнике статистически значимо отличались между детьми 1-й и 4-й, а также 3-й и 4-й групп. В группе детей, находящихся на грудном вскармливании и рожденных через естественные родовые пути, эти микроорганизмы выявляли с частотой 30,68 (21,65–39,41) %, что было статистически значимо выше, чем в 4-й группе [17,08 (9,86–21,68) %], где представленность бифидобактерий была минимальной ($p_{1-4} = 0,002$). При этом в 3-й группе (у детей, рожденных путем операции кесарева сечения и находившихся на грудном вскармливании) средняя относительная представленность *Bifidobacterium* была значимо выше, чем в 4-й группе — 31,46 (24,30–52,97) и 17,08 (9,86–21,68) % соответственно ($p_{3-4} = 0,001$). Таким образом, средняя относительная представленность *Bifidobacterium* была наибольшей в группах детей, находившихся на грудном вскармливании, независимо от способа родоразрешения и наименьшей — в группах детей, находящихся на искусственном вскармливании.

Примечательно, что по средней относительной представленности бактерий рода *Enterococcus* в кишечнике детей статистически значимо отличались 1-я и 3-я ($p = 0,003$), а также 1-я и 4-я ($p = 0,001$) группы. Минимальная относительная представленность бактерий этого рода обнаружена в группе детей на грудном вскармливании, родившихся через естественные родовые пути [0,58 (0,12–1,87) %]. Наибольшая средняя относительная представленность

Таблица 1. Роды микроорганизмов, относительная представленность которых максимально влияла на различия между группами

Table 1. Bacteria genera the relative abundance of which had the greatest impact on differences between the study groups

Род микроорганизмов	Критерий χ^2	Значение p
<i>Escherichia/Shigella</i>	36,87988	0,000028
<i>Bifidobacterium</i>	29,41835	0,000051
<i>Streptococcus</i>	31,68864	0,000225
<i>Bacteroides</i>	21,95520	0,001234
<i>Enterococcus</i>	15,79585	0,001249
<i>Veillonella</i>	25,81723	0,002188
<i>Lactobacillus</i>	25,61182	0,002364
<i>Clostridium_sensu_stricto_1</i>	17,98182	0,006278
<i>Klebsiella</i>	35,31667	0,008621
<i>Gemella</i>	29,62479	0,013349
<i>Atopobium</i>	24,00000	0,020341
<i>Actinomyces</i>	9,55096	0,022795
<i>Parabacteroides</i>	27,70167	0,023513
<i>Akkermansia</i>	9,46939	0,023659
<i>Prevotella</i>	23,40000	0,024516
<i>Bilophila</i>	14,00000	0,029636
<i>Haemophilus</i>	22,59917	0,031328
<i>Blautia</i>	26,54167	0,032700
<i>Floricoccus</i>	8,31111	0,040001
<i>Faecalibacterium</i>	29,54340	0,042129
<i>Collinsella</i>	21,24364	0,046925

этих бактерий была в группе детей на искусственном вскармливании, рожденных с помощью операции кесарева сечения [4,29 (2,07–6,96) %].

Данные по частоте выявления *Akkermansia*, *Bifidobacterium* и *Enterococcus* в составе микробиоты кишечника детей четырех групп представлены на рис. 1.

Для определения степени интеграции между изучаемыми элементами микробиома кишечника детей проведен корреляционный анализ. Для удобства межгруппового сравнения при помощи метода корреляционной адаптометрии осуществляли суммарную оценку корреляционных весов в сопоставляемых группах.

Коррелограммы представлены на рисунках 2, 3, 4 и 5 соответственно для 1-й, 2-й, 3-й и 4-й обследуемых групп. Все связи, показанные на рисунках, были статистически значимыми ($p \leq 0,05$).

При анализе корреляционных матриц в 1-й группе детей, рожденных через естественные родовые пути и находившихся на грудном вскармливании (рис. 2), обращает на себя внимание большое количество как положительных, так и отрицательных связей между родами бактерий ($p = 0,5$). У бактерий рода *Bifidobacterium* отмечены только положительные связи с бактериями родов *Akkermansia* (сильная связь 0,96) и *Lactobacillus* (связь средней

Таблица 2. Относительная представленность родов микроорганизмов с наибольшими различиями между группами

Table 2. Relative abundance of bacteria genera for which the differences between study groups were the greatest

Род микроорганизмов	1-я группа ЕР и ГВ (n = 39)	2-я группа ЕР и ИВ (n = 10)	3-я группа КС и ГВ (n = 31)	4-я группа КС и ИВ (n = 23)	Значение p
<i>Actinomyces</i>	0,08 (0,04–0,13)	1,21 (0,33–2,09)	0,32 (0,09–4,72)	0,29 (0,10–0,78)	$p = 0,126$
<i>Akkermansia</i>	0,01 (0,01–0,02)	1,66 (0,01–4,79)	0,12 (0,03–30,83)	34,07 (29,29–38,85)	$p_{1-4} = 0,011$
<i>Atopobium</i>	0,94 (0,86–1,02)	0,12 (0,11–0,13)	0,05 (0,04–0,07)	0,12 (0,03–0,22)	$p = 0,198$
<i>Bacteroides</i>	29,52 (9,95–37,09)	20,98 (0,03–27,81)	9,51 (0,11–28,77)	0,06 (0,03–0,07)	$p = 0,125$
<i>Bifidobacterium</i>	30,68 (21,65–39,41)	21,00 (10,46–31,23)	31,46 (24,30–52,97)	17,08 (9,86–21,68)	$p_{1-4} = 0,002$ $p_{3-4} = 0,001$
<i>Bilophila</i>	0,34 (0,16–0,63)	1,54 (1,54–1,54)	1,47 (1,47–1,47)	0	$p = 0,145$
<i>Blautia</i>	0,80 (0,14–1,85)	2,52 (1,86–3,19)	0,92 (0,20–1,12)	3,73 (1,94–8,86)	$p = 0,129$
<i>Clostridium_sensu_stricto_1</i>	3,84 (0,09–23,52)	4,95 (0,95–11,09)	9,15 (1,71–17,43)	8,20 (5,63–10,56)	$p = 0,854$
<i>Collinsella</i>	6,32 (3,35–14,58)	2,54 (0,07–4,37)	3,38 (2,71–4,21)	7,53 (3,99–23,37)	$p = 0,186$
<i>Enterococcus</i>	0,58 (0,12–1,87)	1,06 (0,11–2,35)	4,69 (1,01–8,59)	4,29 (2,07–6,96)	$p_{1-3} = 0,003$ $p_{1-4} = 0,001$
<i>Escherichia/Shigella</i>	6,89 (2,32–25,25)	19,19 (6,81–22,17)	17,68 (4,49–23,02)	14,40 (10,87–34,08)	$p = 0,289$
<i>Faecalibacterium</i>	0,04 (0,03–0,05)	0,06 (0,02–7,95)	0,08 (0,05–13,10)	0,04 (0,01–0,05)	$p = 0,112$
<i>Floricoccus</i>	0,09 (0,09–0,39)	0,30 (0,20–0,39)	0,06 (0,00–0,08)	0,03 (0,00–0,11)	$p = 0,204$
<i>Gemella</i>	0,04 (0,02–0,05)	0,04 (0,03–0,04)	0,08 (0,08–0,17)	0,36 (0,36–0,36)	$p = 0,187$
<i>Haemophilus</i>	0,26 (0,25–2,73)	1,71 (1,71–1,71)	1,05 (0,11–3,11)	5,50 (2,29–12,20)	$p = 0,162$
<i>Klebsiella</i>	11,81 (1,23–17,14)	18,50 (6,34–30,32)	4,96 (1,77–17,72)	7,16 (3,02–15,06)	$p = 0,778$
<i>Lactobacillus</i>	1,91 (0,08–4,18)	1,21 (0,95–2,27)	4,67 (2,29–13,41)	3,21 (1,39–9,17)	$p = 0,088$
<i>Parabacteroides</i>	1,78 (0,54–8,54)	0,53 (0,47–1,58)	4,50 (3,04–10,16)	1,14 (0,00–2,29)	$p = 0,351$
<i>Prevotella</i>	0,03 (0,02–22,25)	0,06 (0,01–1,96)	9,71 (0,16–19,27)	0,07 (0,07–0,07)	$p = 0,513$
<i>Streptococcus</i>	3,29 (1,90–13,7)	9,35 (1,79–25,1)	5,58 (1,92–8,90)	12,8 (5,94–24,9)	$p = 0,082$
<i>Veillonella</i>	2,43 (0,49–10,56)	24,24 (0,48–26,38)	1,22 (0,53–5,36)	12,45 (1,75–22,05)	$p = 0,059$

Примечание. Данные представлены в процентах в виде медианы и интерквартильного размаха. ЕР — естественные роды; КС — кесарево сечение; ГВ — грудное вскармливание; ИВ — искусственное вскармливание.

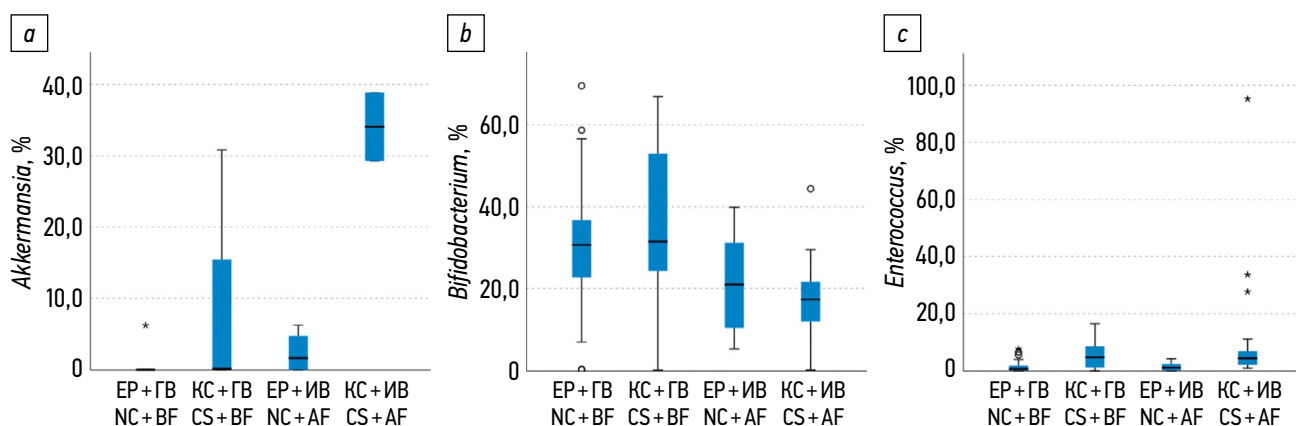


Рис. 1. Диаграммы размаха относительной представленности бактерий родов *Akkermansia* (a), *Bifidobacterium* (b) и *Enterococcus* (c) в составе микробиоты кишечника детей четырех групп. Жирная линия отражает медиану показателя, нижняя и верхняя стороны прямоугольника — 25-й и 75-й процентиля соответственно, «усы» — минимальное и максимальное значения, не являющиеся экстремальными. * Выбросы показателей; ° экстремумы показателей; ЕР — естественные роды; КС — кесарево сечение; ГВ — грудное вскармливание; ИВ — искусственное вскармливание

Fig. 1. Span plots of the relative abundance of *Akkermansia* (a), *Bifidobacterium* (b), and *Enterococcus* (c) bacteria in the gut microbiota of children in the four study groups. The bold line inside denotes the median value, the lower and upper parts of the box are the 25th and 75th percentiles, respectively, and "whiskers" denote the minimum and maximum values that are not extreme. * Denotes outliers; ° denotes extreme values; NC — natural childbirth; CS — caesarean section; BF — breastfeeding; AF — artificial feeding

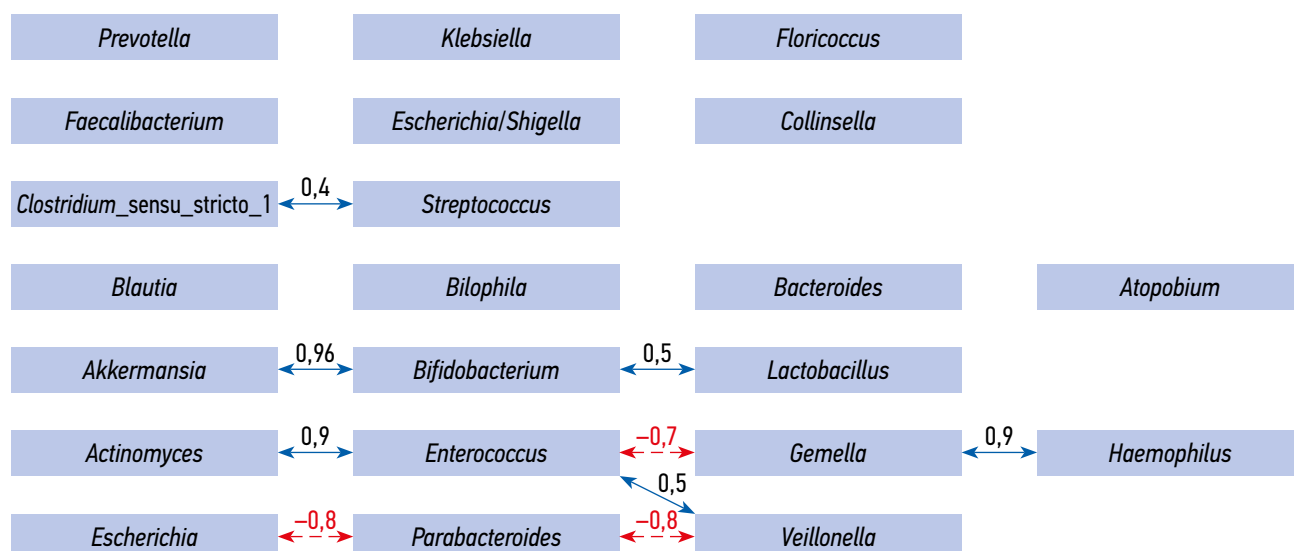


Рис. 2. Коррелограмма связей между родами бактерий, выявленных в результате секвенирования 16S рибосомной РНК, в составе микробиома кишечника детей 1-й группы, рожденных через естественные родовые пути и находившихся на грудном вскармливании. Сплошными стрелками обозначены положительные связи, пунктирными — отрицательные

Fig. 2. Relationships between bacteria genera identified by 16S ribosomal RNA sequencing in the gut microbiome of the group 1 infants born vaginally and breastfed. Solid and dotted arrows indicate positive and negative relationships, respectively

силы 0,5). *Enterococcus* продемонстрировали сильную положительную связь с *Actinomyces* (0,9), среднюю положительную связь с *Veillonella* (0,5) и отрицательную сильную связь с *Gemella* (0,7). Кроме того, у бактерий рода *Gemella* выявлена также положительная сильная связь с бактериями рода *Haemophilus* (0,9). *Parabacteroides* показали отрицательную сильную связь с *Veillonella* (0,8) и *Escherichia* (0,8).

Значение коэффициента корреляционной адаптометрии для 1-й группы составило 6,39, что было максимальным значением из всех четырех групп.

Анализ корреляционных матриц в группе детей, рожденных через естественные родовые пути и находившихся на искусственном вскармливании (рис. 3), показал значительно меньшее количество корреляционных связей, чем в 1-й группе. Так, обнаружена сильная отрицательная связь

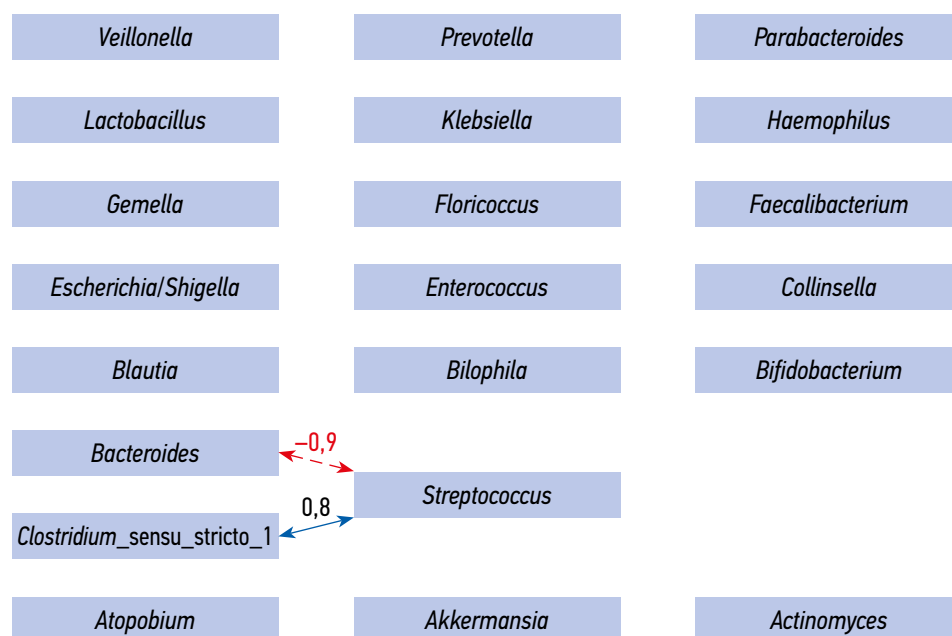


Рис. 3. Коррелограмма связей между родами бактерий, выявленных в результате секвенирования 16S рибосомной РНК, в составе микробиома кишечника детей 2-й группы, рожденных через естественные родовые пути и находившихся на искусственном вскармливании. Сплошной стрелкой обозначена положительная связь, пунктирной — отрицательная

Fig. 3. Relationships between bacteria genera identified by 16S ribosomal RNA sequencing in the gut microbiome of the group 2 infants born vaginally and formula-fed. Solid and dotted arrows indicate positive and negative relationships, respectively

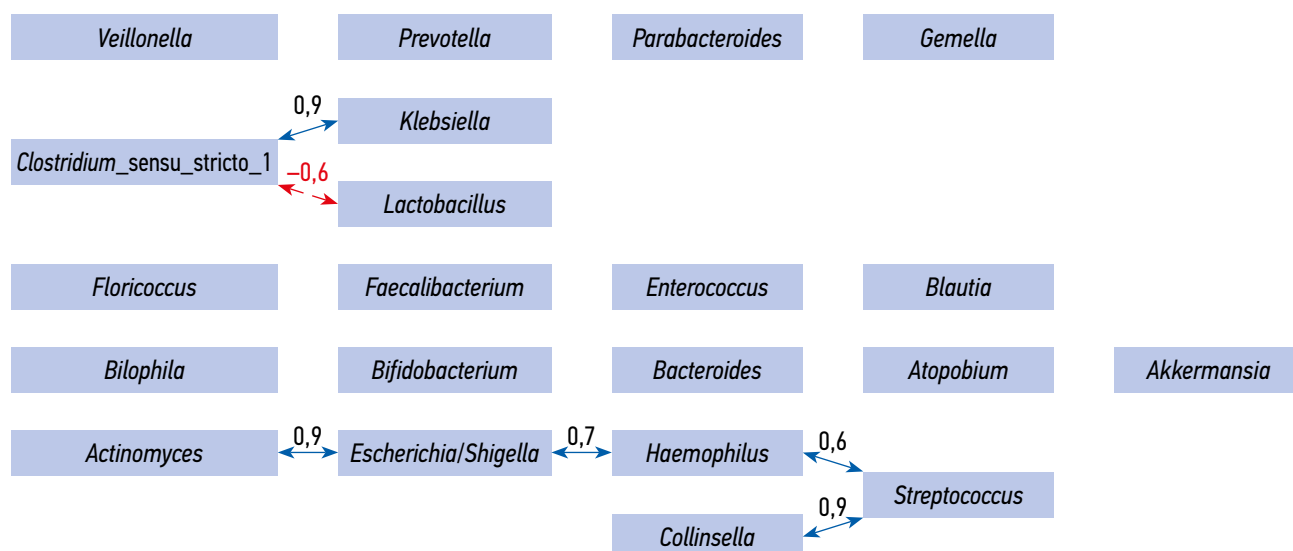


Рис. 4. Коррелограмма связей между родами бактерий, выявленных в результате секвенирования 16S рибосомной РНК, в составе микробиома кишечника детей 3-й группы, рожденных путем операции кесарева сечения и находившихся на грудном вскармливании. Сплошными стрелками обозначены положительные связи, пунктирной — отрицательная

Fig. 4. Relationships between bacteria genera identified by 16S ribosomal RNA sequencing in the gut microbiome of the group 3 infants born by cesarean section and breastfed. Solid and dotted arrows indicate positive and negative relationships, respectively

между бактериями родов *Streptococcus* и *Bacteroides* (0,9). Кроме того, отмечена сильная положительная связь между бактериями родов *Streptococcus* и *Clostridium_sensu_stricto_1* (0,8). При этом коэффициент корреляционной адаптометрии для 2-й группы составил 1,72.

Далее проводили анализ в группах детей, рожденных путем операции кесарева сечения. Так, анализ корреляционных матриц в группе детей, рожденных оперативным

путем и находившихся на грудном вскармливании (рис. 4), показал достаточно большое количество положительных связей: у бактерий рода *Escherichia/Shigella* выявлены сильные положительные связи с бактериями родов *Actinomyces* (0,9) и *Haemophilus* (0,7). *Streptococcus* показали положительную связь средней силы с бактериями родов *Haemophilus* (0,6) и сильную положительную связь с бактериями рода *Collinsella* (0,9). *Clostridium_sensu_stricto_1*

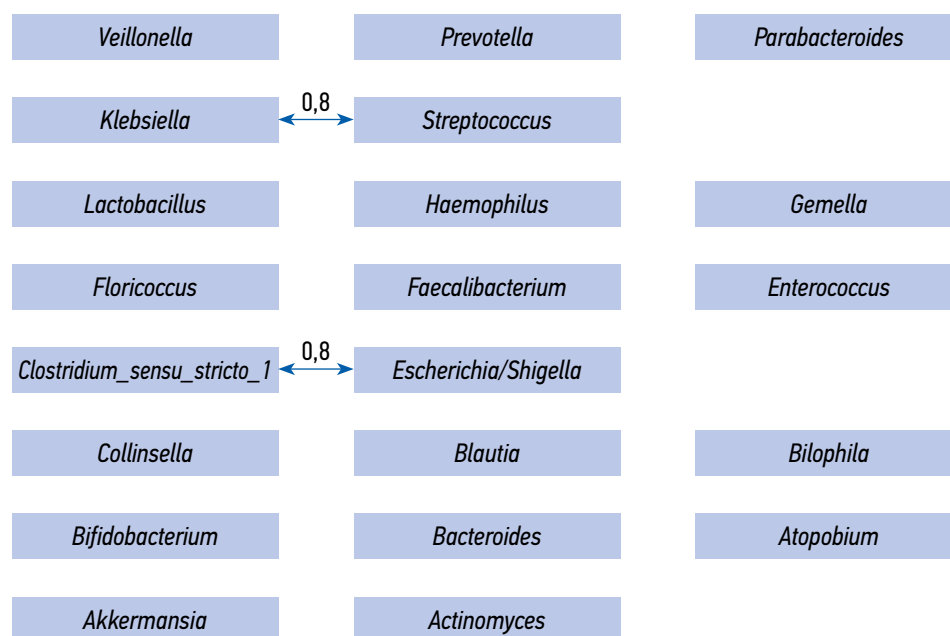


Рис. 5. Коррелограмма связей между родами бактерий, выявленных в результате секвенирования 16S рибосомной РНК, в составе микробиома кишечника детей 4-й группы, рожденных путем операции кесарева сечения и находившихся на искусственном вскармливании. Сплошными стрелками обозначены положительные связи

Fig. 5. Relationships between bacteria genera identified by 16S ribosomal RNA sequencing in the gut microbiome of the group 4 infants born by cesarean section and formula-fed. Solid arrows indicate positive relationships

Таблица 3. Частота заболеваемости обследуемых детей на первом году жизни**Table 3.** Frequency of morbidity in surveyed children in the first year of life

Нозология	1-я группа ЕР и ГВ (n = 39), n (%)	2-я группа ЕР и ИВ (n = 10), n (%)	3-я группа КС и ГВ (n = 31), n (%)	4-я группа КС и ИВ (n = 23), n (%)	Значение p
Аллергические заболевания	6 (15,4)	4 (40 %)	7 (22,6)	15 (65,2)	$p > 0,05$
Эпизоды острых кишечных инфекций	2 (5,1)	1 (10 %)	3 (9,7)	6 (26,1)	$p > 0,05$
Острые респираторные вирусные инфекции	7 (17,9)	7 (70 %)	10 (32,2)	18 (78,3)	$p_{1-4} = 0,0064$ $p_{3-4} = 0,018$

Примечание. ЕР — естественные роды; КС — кесарево сечение; ГВ — грудное вскармливание; ИВ — искусственное вскармливание.

продемонстрировали отрицательную связь средней силы с *Lactobacillus* (0,6) и сильную положительную связь с *Klebsiella* (0,9). Коэффициент корреляционной адаптометрии для 3-й группы составил 4,74.

Анализ корреляционных матриц в группе детей, рожденных оперативным путем и находившихся на искусственном вскармливании (рис. 5), показал малое количество связей. Обнаружена сильная положительная связь между бактериями родов *Clostridium_sensu_stricto_1* и *Escherichia/Schigella* (0,8), а также сильная положительная связь между бактериями родов *Streptococcus* и *Klebsiella* (0,7). Коэффициент корреляционной адаптометрии для 4-й группы был минимальным и составил 1,48.

Все дети, принимавшие участие в исследовании, продолжали наблюдение у педиатров клиники. До 1 года жизни этих детей ретроспективно оценена частота обращений их родителей за консультацией к педиатрам по поводу тех или иных заболеваний (табл. 3).

Представленные группы не отличались по частоте аллергических заболеваний и эпизодов острых кишечных инфекций на первом году жизни. Однако обнаружены статистически значимые отличия по частоте острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) между детьми 1-й и 4-й групп: в группе детей, рожденных через естественные родовые пути и находившихся на грудном вскармливании, частота ОРВИ была значимо ниже, чем в группе детей, рожденных путем кесарева сечения и находившихся на искусственном вскармливании (17,9 и 78,3 % соответственно; $p = 0,0064$). Кроме того, частота ОРВИ была также значимо выше в группе детей, рожденных путем кесарева сечения и находившихся на искусственном вскармливании, чем у детей на грудном вскармливании (78,3 и 32,2 % соответственно; $p = 0,018$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В составе микробиоты кишечника детей обследуемых групп самая высокая относительная представленность бактерий рода *Bifidobacterium* выявлена в 1-й и 3-й группах, то есть у детей, находившихся на исключительно грудном вскармливании, независимо от способа родоразрешения (30,68 и 31,46 % соответственно). При этом минимальное относительное содержание бактерий рода *Bifidobacterium*

обнаружено в группе детей на искусственном вскармливании, рожденных путем операции кесарева сечения. Известно, что в составе микробиоты кишечника здоровых детей первого года жизни в норме *Bifidobacterium* играют доминирующую роль. Олигосахариды грудного молока являются главным пребиотическим компонентом для роста *Bifidobacterium* в кишечнике младенца. Эти данные свидетельствуют о том, что, вероятно, для обеспечения механизма доминирования бифидобактерий в составе микробиоты кишечника тип вскармливания играет более значимую роль, чем способ родоразрешения, и к возрасту 4–6 нед. жизни разницы между детьми, находящимися на грудном вскармливании, по частоте обнаружения бифидобактерий нет независимо от способа родоразрешения. Таким образом, в условиях растущей частоты кесарева сечения поддержание исключительно грудного вскармливания служит одним из механизмов обеспечения микробиологического здоровья кишечника.

Что касается относительного содержания бактерий рода *Enterococcus* в составе микробиоты кишечника, отмечено, что их минимальное количество было типичным для детей 1-й группы, рожденных через естественные родовые пути и находившихся на грудном вскармливании, их доля была статистически значимо ниже, чем в 3-й и 4-й группах (0,58, 4,69 и 4,29 % соответственно). Известно, что у детей на исключительно грудном вскармливании отмечают в составе микробиома кишечника меньшее микробное разнообразие и большое количество разных видов *Bifidobacterium*, *Staphylococcus* и *Streptococcus*. А у детей на искусственном вскармливании выявляют более разнообразный микробиом, представленный бактериями *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* и *Lachnospiraceae*, при определенных условиях способными выступать в роли условно-патогенной микробиоты и провоцировать развитие заболевания [25]. Кроме того, значительное количество исследований показывают причастность бактерий кишечника, доминирующих в составе микробиома после оперативного родоразрешения, в том числе энтерококков, к целому спектру хронических заболеваний, включая ожирение, метаболический синдром, некротизирующий энтероколит, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, астма и различные виды аллергий [26–30]. Вероятно, преобладание

в составе микробиоты кишечника энтерококков у детей после оперативного родоразрешения (по сравнению с их содержанием у детей, рожденных через естественные родовые пути) способствует формированию более высокого воспалительного потенциала кишечника. Примечательно, что способ вскармливания детей не влияет на относительное содержание энтерококков, а способ родоразрешения — на него воздействует.

Статистически значимо более высокая частота обнаружения бактерий рода *Akkermansia* выявлена в 4-й группе по сравнению с показателем в 1-й группе (34,07 и 0,01 % соответственно). Фактически род *Akkermansia* был самым распространенным в группе детей, рожденных путем операции кесарева сечения и находившихся на искусственном вскармливании. *Akkermansia muciniphila* — основной представитель рода бактерий *Akkermansia*, чаще встречающийся у людей со значимым количеством пищевых волокон в рационе питания, а также соблюдающих средиземноморскую диету. Достаточное количество *Akkermansia muciniphila* ассоциировано с низким риском развития сахарного диабета и ожирения. При детальном анализе данных рациона матерей детей 4-й группы у матерей детей с высокими концентрациями *Akkermansia* обнаружена минимальная прибавка массы тела во время беременности (до 8 кг), и в их рационе питания преобладали пищевые волокна растительного происхождения и красное мясо. Это, вероятно, и способствует размножению данной бактерии в кишечнике матерей и обеспечивает ее дальнейшую передачу потомству. Возможно, именно этот факт объясняет доминирование такой нетипичной для младенческого микробиома кишечника бактерии в группе детей, рожденных оперативным путем и находящихся на искусственном вскармливании.

Любопытным представляется корреляционный анализ полученных данных. Особо примечательно количество связей на коррелограммах в четырех группах: количество отрицательных и положительных связей в группах детей, находившихся на грудном вскармливании, было больше, чем в группах детей на искусственном вскармливании. При этом очевидно, что тип родоразрешения также не влиял на количество связей между родами микроорганизмов.

Коэффициент корреляционной адаптометрии отражает напряженность функционирования системы при появлении какого-то внешнего стимула. Так, при внешнем воздействии для сохранения работоспособности системы количество внутренних связей между объектами возрастает, что в конечном итоге приводит к состоянию адаптации, и количество корреляций между составляющими системы уменьшается. Фактически, рост коэффициента корреляционной адаптометрии отражает переход системы из состояния гомеостаза в состояние гомеокинеза, а его снижение — наоборот, из состояния гомеокинеза к состоянию гомеостаза.

Коэффициент корреляционной адаптометрии составил 6,39 для 1-й группы, 1,72 — для 2-й, 4,74 — для 3-й, 1,48 — для 4-й. Таким образом, напряженное

взаимодействие бактерий между собой в составе микробиома кишечника ребенка является максимальным на фоне грудного вскармливания и минимальным при искусственном вскармливании адаптированными смесями. Предположительно, грудное вскармливание, являясь эволюционно самым благоприятным и эффективным типом вскармливания для новорожденного, должно способствовать минимальному напряжению процессов адаптации в становлении микробиоты кишечника младенца. Однако, вероятно, для новорожденного с незрелой иммунной системой в агрессивных нестерильных условиях внеутробной среды именно напряжение адаптации посредством грудного вскармливания является одним из способов выживания.

Этот феномен можно объяснить механизмом «обучения» иммунной системы ребенка раннего периода жизни за счет микроорганизмов кишечника, рост которых поддерживает грудное вскармливание. Такой механизм пока недостаточно изучен, но определенную роль в нем играет секреторный иммуноглобулин А (IgA) материнского молока.

В отличие от других органических молекул, иммуноглобулины не секретируются эпителиальными клетками молочных желез, а попадают в грудное молоко через сыроворотку крови или доставляются плазматическими клетками из пейеровых бляшек стенки кишечника непосредственно в ткань молочной железы [31, 32]. Попадая в просвет кишечника ребенка, IgA связываются с представителями основных четырех семейств бактерий — *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* [33]. С одной стороны, IgA связываются с мембраной патогенных бактерий и предотвращают их колонизацию и дальнейшее размножение. Например, колонизация *Proteobacteria*, а именно бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, является триггерным фактором развития некротизирующего энтероколита, а также других воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта у новорожденного [34]. IgA грудного молока связываются с *Enterobacteriaceae* и предотвращают развитие некротизирующего энтероколита у младенцев [35]. Другой эффект IgA связан с тем, что они способствуют адгезии полезных бактерий к энтероцитам (например, *Bacteroides fragilis*) и их дальнейшей пролиферации [36]. Третий эффект IgA заключается в том, что, находясь на поверхности бактериальных клеток кишечника, они запускают воспалительный процесс у новорожденных, изменяют соотношение Т-клеток в толстом кишечнике (RORγt⁺ Treg), индуцируют иммунный ответ в слизистой оболочке, тем самым повышая устойчивость к развитию инфекционного процесса [37, 38]. Вероятно, эти механизмы и объясняют такой высокий коэффициент корреляционной адаптометрии у детей на фоне грудного вскармливания.

Другим механизмом обучения иммунной системы является непосредственное наличие в материнском молоке микробиоты, колонизирующей желудочно-кишечный тракт новорожденного. Известно, что в микробиоме грудного

молока наиболее часто встречаются виды *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* и *Propionibacterium* [39, 40]. Попадая в просвет кишечника ребенка, эти бактерии также участвуют в каскаде иммунных реакций, обеспечивающих «тренировку» иммунной системы новорожденного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование лабораторных технологий год от года расширяет представления о микробиоме кишечника. Рост частоты кесарева сечения и искусственного вскармливания формирует специфический тип микробиома кишечника ребенка младшего возраста, тем самым предрасполагая к развитию тех или иных заболеваний.

Полученные данные свидетельствуют о разнонаправленности развития и созревания микробиоты кишечника детей в зависимости от способа родоразрешения и типа вскармливания. Так, на относительное содержание бифидобактерий, в норме доминирующих в составе микробиома кишечника детей до 1 года жизни, влияет в большей степени тип вскармливания, чем способ родоразрешения. Корреляционный анализ показал, что после первого месяца внеутробной жизни напряжение процессов адаптации, то есть, по сути, состояние гомеостатического преимущества для детей, получавших материнское молоко. Это позволяет рассматривать грудное вскармливание в качестве одного из естественных и целесообразных механизмов адаптации иммунной системы ребенка к условиям окружающей среды. Анализ частоты различных заболеваний на первом году жизни показал, что дети, рожденные путем операции кесарева сечения и находившиеся на искусственном вскармливании адаптированными смесями, чаще болели острыми респираторными вирусными инфекциями, чем дети, находившиеся на грудном вскармливании.

Изучение динамики становления микробиома кишечника на разных возрастных этапах жизни детей позволит открыть перспективы своевременной пробиотической коррекции, что, вероятно, может снизить заболеваемость детей в будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paoletta G., Vajro P. Maternal microbiota, prepregnancy weight, and mode of delivery: intergenerational transmission of risk for childhood overweight and obesity // *JAMA Pediatr.* 2018. Vol. 172, N 4. P. 320–322. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5686
2. Blaser M.J., Dominguez-Bello M.G. The human microbiome before birth // *Cell Host Microbe.* 2016. Vol. 20, N 5. P. 558–560. doi: 10.1016/j.chom.2016.10.014
3. Blustein J., Attina T., Liu M., et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years // *Int J Obes.* 2013. Vol. 37, N 7. P. 900–906. doi: 10.1038/ijo.2013.49
4. Akagawa S., Tsuji S., Onuma C., et al. Effect of delivery mode and nutrition on gut microbiota in neonates // *Ann Nutr Metab.* 2019. Vol. 74, N 2. P. 132–139. doi: 10.1159/000496427

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено на собственные средства авторов без использования спонсорских средств и финансового обеспечения.

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

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

Наибольший вклад распределен следующим образом: *В.В. Барина* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; *И.О. Буштырева* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование; *Д.Е. Полев* — концепция и дизайн исследования; *В.В. Дудурич* — сбор и обработка материала; *Е.Э. Артоуз* — сбор и обработка материала, написание текста; *Д.О. Иванов* — редактирование.

Этический комитет. Локальный этический комитет ООО «Клиника профессора Буштыревой» одобрил проведение настоящего исследования (протокол № 9 от 25.01.2024).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out from the authors' own funds without the use of sponsorship or financial support.

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

Author contribution. All the authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article as well as read and approved the final version before its publication.

Personal contribution of the authors: *V.V. Barinova* — concept and design of the study, collection and processing of material, text writing; *I.O. Bushtyeva* — concept and design of the study, collection and processing of material, editing; *D.E. Polev* — concept and design of the study; *V.V. Dudurich* — collection and processing of material; *E.E. Artouz* — collection and processing of material, text writing; *D.O. Ivanov* — editing.

Ethics approval. The Local Ethics Committee of LLC "Professor Bushtyeva's Clinic" approved this study (protocol No. 9 dated 25.01.2024).

5. Davis E.C., Dinsmoor A.M., Wang M., et al. Microbiome composition in pediatric populations from birth to adolescence: impact of diet and prebiotic and probiotic interventions // *Dig Dis Sci.* 2020. Vol. 65, N 3. P. 706–722. doi: 10.1007/s10620-020-06092-x
6. Carpay N.C., Kamphorst K., de Meij T.G.J., et al. Microbial effects of prebiotics, probiotics and synbiotics after caesarean section or exposure to antibiotics in the first week of life: a systematic review // *PLoS ONE.* 2022. Vol. 17, N 11. doi: 10.1371/journal.pone.0277405
7. Salas Garcia M.C., Yee A.L., Gilbert J.A., et al. Dysbiosis in children born by caesarean section // *Ann Nutr Metab.* 2018. Vol. 73, Suppl. S3. P. 24–32. doi: 10.1159/000492168
8. Chen X., Shi Y. Determinants of microbial colonization in the premature gut // *Mol Med.* 2023. Vol. 29. P. 90. doi: 10.1186/s10020-023-00689-4

9. Phillips-Farfán B., Gómez-Chávez F., Medina-Torres E.A., et al. Microbiota signals during the neonatal period forge life-long immune responses // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, N 15. P. 8162. doi: 10.3390/ijms22158162
10. Francavilla R., Cristofori F., Tripaldi M.E., et al. Intervention for dysbiosis in children born by C-Section // *Ann Nutr Metab.* 2018. Vol. 73, Suppl. S3. P. 33–39. doi: 10.1159/000490847
11. Galazzo G., van Best V.O.L., Bervoets L., et al. Development of the microbiota and associations with birth mode, diet, and atopic disorders in a longitudinal analysis of stool samples, collected from infancy through early childhood // *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158, N 6. P. 1584–1596. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.024
12. Sassin A.M., Johnson G.J., Goulding A.N., et al. Crucial nuances in understanding (mis)associations between the neonatal microbiome and cesarean delivery // *Trends Mol. Med.* 2022. Vol. 28, N 10. P. 806–822. doi: 10.1016/j.molmed.2022.07.005
13. Donovan S.M., Comstock S.S. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity. // *Ann Nutr Metab.* 2016. Vol. 69, Suppl. 2. P. 42–51. doi: 10.1159/000452818
14. Moossavi S., Sepehri S., Robertson B. Composition and variation of the human milk microbiota are influenced by maternal and early life factors // *Cell Host Microbe.* 2019. Vol. 25, N 2. P. 324–335. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.011
15. Williams J.E., Carrothers J.M., Lackey K.A., et al. Strong multivariate relations exist among milk, oral, and fecal microbiomes in mother-infant dyads during the first six months postpartum // *J Nutr.* 2019. Vol. 149, N 6. P. 902–914. doi: 10.1093/jn/nxy299
16. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, N 6. P. e21313. doi: 10.1371/journal.pone.0021313
17. Davis E.C., Wang M., Donovan S.M. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function // *Gut Microbes.* 2017. Vol. 8, N 2. P. 143–171. doi: 10.1080/19490976.2016.1278104
18. Ho N.T., Li F., Lee-Sarwar K.A., et al. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations // *Nat Commun.* 2018. Vol. 9, N 1. P. 4169. doi: 10.1038/s41467-018-06473-x
19. Yang R., Gao R., Cui S., et al. Dynamic signatures of gut microbiota and influences of delivery and feeding modes during the first 6 months of life // *Physiol Genomics.* 2019. Vol. 51, N 8. P. 368–378. doi: 10.1152/physiolgenomics.00026.2019
20. Kapourchali F.R., Cresci G.A.M. Early-life gut microbiome-the importance of maternal and infant factors in its establishment // *Nutr Clin Pract.* 2020. Vol. 35, N 3. P. 386–405. doi: 10.1002/ncp.10490
21. Isacco C.G., Ballini A., Vito D.D., et al. Probiotics in health and immunity: a first step toward understanding the importance of microbiota system in translational medicine. London: IntechOpen, 2019. doi: 10.5772/intechopen.88601
22. Callahan B.J., McMurdie P.J., Rosen M.J., et al. DADA2: high-resolution sample inference from Illumina amplicon data // *Nat Methods.* 2016. Vol. 13, N 7. P. 581–583. doi: 10.1038/nmeth.3869
23. Qiong W., Garrity M.G., Tiedje M.J., et al. Naïve bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy // *Appl Environ Microbiol.* 2007. Vol. 73, N 16. P. 5261–5267. doi: 10.1128/AEM.00062-07
24. Quast C., Pruesse E., Yilmaz P., et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: Improved data processing and web-based tools // *Nucleic Acids Res.* 2013. Vol. 41, P. D590–D596. doi: 10.1093/nar/gks1219
25. Zimmermann P., Curtis N. Factors influencing the intestinal microbiome during the first year of life // *Pediatr Infect Dis J.* 2018. Vol. 12, N 3. P. e315–e335. doi: 10.1097/INF.0000000000002103
26. Hong P.-Y., Lee B.W., Aw M., et al. Comparative analysis of fecal microbiota in infants with and without eczema // *PLoS One.* 2010. Vol. 5, N 4. P. e9964. doi: 10.1371/journal.pone.0009964
27. Chen Y., Yang F., Lu H., et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis // *Hepatology.* 2011. Vol. 54, N 2. P. 562–572. doi: 10.1002/hep.24423
28. Million M., Maraninchi M., Henry M., et al. Obesity associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii* // *Int J Obes (Lond).* 2012. Vol. 36, N 6. P. 817–825. doi: 10.1038/ijo.2011.153
29. Sher J.U., Szczesnak A., Longman R.S., et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis // *Elife.* 2013. Vol. 2. P. e01202. doi: 10.7554/eLife.01202
30. Murri M., Leiva I., Gomez-Zumaquero J.M., et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in health children: a casecontrol study // *BMC Med.* 2013. Vol. 11. P. 46. doi: 10.1186/1741-7015-11-46
31. Wilson E., Butcher E.C. CCL28 controls immunoglobulin (Ig) a plasma cell accumulation in the lactating mammary gland and IgA antibody transfer to the neonate // *J Exp Med.* 2004. Vol. 200, N 6. P. 805–809. doi: 10.1084/jem.20041069
32. Usami K., Niimi K., Matsuo A., et al. The gut microbiota induces Peyer's-patch-dependent secretion of maternal IgA into milk // *Cell Rep.* 2021. Vol. 36, N 10. P. 109655. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109655
33. Ding M.F., Yang B., Ross R.P., et al. Crosstalk between sIgA-Coated bacteria in infant gut and early-life health // *Trends Microbiol.* 2021. Vol. 29, N 8. P. 725–735. doi: 10.1016/j.tim.2021.01.012
34. Pammi M., Cope J., Tarr P.I., et al. Intestinal dysbiosis in pre-term infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis // *Microbiome.* 2017. Vol. 5, N 1. P. 31. doi: 10.1186/s40168-017-0248-8
35. Dunne-Castagna V.P., Taft D.H. Mother's touch: milk iga and protection from necrotizing enterocolitis // *Cell Host Microbe.* 2019. Vol. 26, N 2. P. 147–148. doi: 10.1016/j.chom.2019.07.013
36. Donaldson G.P., Ladinsky M.S., Yu K.B., et al. Gut microbiota utilize immunoglobulin a for mucosal colonization // *Science.* 2018. Vol. 360, N 6390. P. 795–800. doi: 10.1126/science.aag0926
37. Peterson D.A., McNulty N.P., Guruge J.L., et al. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis // *Cell Host Microbe.* 2007. Vol. 2, N 5. P. 328–339. doi: 10.1016/j.chom.2007.09.013.140
38. Zimmermann J., Macpherson A.J. Breast milk modulates transgenerational immune inheritance // *Cell.* 2020. Vol. 181, N 6. P. 1202–1204. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.030
39. Пустотина О.А., Селиверстов А.А. Влияние микробиоты грудного молока на здоровье матери и новорожденного // *Медицинский совет.* 2019. № 13. С. 36–40. EDN: RPGRGT doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-36-40
40. Смирнова Н.Н., Хавкин А.И., Куприенко Н.Б., и др. Бактерии и вирусы грудного молока // *Вопросы детской диетологии.* 2022. Т. 20, № 2. С. 74–82. EDN: BBIK00 doi: 10.20953/1727-5784-2022-2-74-82

REFERENCES

1. Paoella G, Vajro P. Maternal microbiota, prepregnancy weight and mode of delivery: intergenerational transmission of risk for childhood overweight and obesity. *JAMA Pediatr.* 2018;172(4):320–322. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5686
2. Blaser MJ, Dominguez-Bello MG. The human microbiome before birth. *Cell Host Microbe.* 2016;20(5):558–560. doi: 10.1016/j.chom.2016.10.014
3. Blustein J, Attina T, Liu M, et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int. J. Obes.* 2013;37(7):900–906. doi: 10.1038/ijo.2013.49
4. Akagawa S, Tsuji S, Onuma C, et al. Effect of delivery mode and nutrition on gut microbiota in neonates. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(2):132–141. doi: 10.1159/000496427
5. Davis EC, Dinsmoor AM, Wang M, et al. Microbiome composition in pediatric populations from birth to adolescence: impact of diet and prebiotic and probiotic interventions. *Dig Dis Sci.* 2020;65(3):706–722. doi: 10.1007/s10620-020-06092-x
6. Carpay NC, Kamphorst K, de Meij TJ, et al. Microbial effects of prebiotics, probiotics and synbiotics after caesarean section or exposure to antibiotics in the first week of life: a systematic review. *PLoS ONE.* 2022;17(11):e0277405. doi: 10.1371/journal.pone.0277405
7. Salas Garcia MC, Yee AL, Gilbert JA, et al. Dysbiosis in children born by caesarean section. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(S3):24–32. doi: 10.1159/000492168
8. Chen X, Shi Y. Determinants of microbial colonization in the premature gut. *Mol Med.* 2023;29:90. doi: 10.1186/s10020-023-00689-4
9. Phillips-Farfán B, Gómez-Chávez F, Medina-Torres EA, et al. Microbiota signals during the neonatal period forge life-long immune responses. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8162. doi: 10.3390/ijms22158162
10. Francavilla R, Cristofori F, Tripaldi ME, et al. Intervention for dysbiosis in children born by C-section. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(S3):33–39. doi: 10.1159/000490847
11. Galazzo G, van Best N, Bervoets L, et al. Development of the microbiota and associations with birth mode, diet, and atopic disorders in a longitudinal analysis of stool samples, collected from infancy through early childhood. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1584–1596. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.024
12. Sassin AM, Johnson GJ, Goulding AN, et al. Crucial nuances in understanding (mis)associations between the neonatal microbiome and cesarean delivery. *Trends Mol Med.* 2022;28(10):806–822. doi: 10.1016/j.molmed.2022.07.005
13. Donovan SM, Comstock SS. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity. *Ann Nutr Metab.* 2016;69(Suppl 2):42–51. doi: 10.1159/000452818
14. Moossavi S, Sepehri S, Robertson B. Composition and variation of the human milk microbiota are influenced by maternal and early life factors. *Cell Host Microbe.* 2019;25(2):324–335. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.011
15. Williams JE, Carrothers JM, Lackey KA, et al. Strong multivariate relations exist among milk, oral, and fecal microbiomes in mother-infant dyads during the first six months postpartum. *J Nutr.* 2019;149(6):902–914. doi: 10.1093/jn/nxy299
16. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One.* 2011;6(6):e21313. doi: 10.1371/journal.pone.0021313
17. Davis EC, Wang M, Donovan SM. The role of early life nutrition in the establishment of gastrointestinal microbial composition and function. *Gut Microbes.* 2017;8(2):143–171. doi: 10.1080/19490976.2016.1278104
18. Ho NT, Li F, Lee-Sarwar KA, et al. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nat Commun.* 2018;9(1):4169. doi: 10.1038/s41467-018-06473-x
19. Yang R, Gao R, Cui S, et al. Dynamic signatures of gut microbiota and influences of delivery and feeding modes during the first 6 months of life. *Physiol Genomics.* 2019;51(8):368–378. doi: 10.1152/physiolgenomics.00026.2019
20. Kapourchali FR, Cresci GAM. Early-life gut microbiome—the importance of maternal and infant factors in its establishment. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(3):386–405. doi: 10.1002/ncp.10490
21. Isacco CG, Ballini A, Vito DD, et al. Probiotics in health and immunity: a first step toward understanding the importance of microbiota system in translational medicine. London: IntechOpen; 2019. doi: 10.5772/intechopen.88601
22. Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, et al. DADA2: high-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods.* 2016;13(7):581–583. doi: 10.1038/nmeth.3869
23. Qiong W, Garrity MG, Tiedje MJ, et al. Naïve bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(16):5261–5267. doi: 10.1128/AEM.00062-07
24. Quast C, Pruesse E, Yilmaz P, et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Res.* 2013;41:D590–D596. doi: 10.1093/nar/gks1219
25. Zimmermann P, Curtis N. Factors influencing the intestinal microbiome during the first year of life. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(12):e315–e335. doi: 10.1097/INF.0000000000002103
26. Hong P-Y, Lee BW, Aw M, et al. Comparative analysis of fecal microbiota in infants with and without eczema. *PLoS One.* 2010;5(4):e9964. doi: 10.1371/journal.pone.0009964
27. Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54(2):562–572. doi: 10.1002/hep.24423
28. Million M, Maraninchi M, Henry M, et al. Obesity associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(6):817–825. doi: 10.1038/ijo.2011.153
29. Sher JU, Szczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife.* 2013;2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202
30. Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med.* 2013;11:46. doi: 10.1186/1741-7015-11-46
31. Wilson E, Butcher EC. CCL28 controls immunoglobulin (Ig) a plasma cell accumulation in the lactating mammary gland and IgA antibody transfer to the neonate. *J Exp Med.* 2004;200(6):805–809. doi: 10.1084/jem.20041069
32. Usami K, Niimi K, Matsuo A, et al. The gut microbiota induces Peyer's-patch-dependent secretion of maternal IgA into milk. *Cell Rep.* 2021;36(10):109655. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109655

33. Ding MF, Yang B, Ross RP, et al. Crosstalk between sIgA-coated bacteria in infant gut and early-life health. *Trends Microbiol.* 2021; 29(8):725–735. doi: 10.1016/j.tim.2021.01.012
34. Pammi M, Cope J, Tarr PI, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 2017;5(1):31. doi: 10.1186/s40168-017-0248-8
35. Dunne-Castagna VP, Taft DH. Mother's touch: milk IgA and protection from necrotizing enterocolitis. *Cell Host Microbe.* 2019;26(2):147–148. doi: 10.1016/j.chom.2019.07.013
36. Donaldson GP, Ladinsky MS, Yu KB, et al. Gut microbiota utilize immunoglobulin a for mucosal colonization. *Science.* 2018;360(6390):795–800. doi: 10.1126/science.aag0926
37. Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, et al. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe.* 2007;2(5):328–339. doi: 10.1016/j.chom.2007.09.013.140
38. Zimmermann J, Macpherson AJ. Breast milk modulates trans-generational immune inheritance. *Cell.* 2020;181(6):1202–1204. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.030
39. Pustotina OA, Seliverstov AA. Influence of the breast milk microbiome on the health of the mother and newborn. *Medical council.* 2019;(13):36–40. EDN: RPGRGT doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-36-40
40. Smirnova NN, Havkin AI, Kuprienko NB, et al. Bacteria and viruses of breast milk. *Questions of children's dietetics.* 2022;20(2):74–82. EDN: BBIK00 doi: 10.20953/1727-5784-2022-2-74-82

ОБ АВТОРАХ

*** Виктория Владиславовна Баринова**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 344011, Ростов-на-Дону, пер. Соборный, д. 58/7;
ORCID: 0000-0002-8584-7096;
eLibrary SPIN: 5068-0680;
e-mail: victoria-barinova@yandex.ru

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0060-4168;
eLibrary SPIN: 4437-9626;
e-mail: doivanov@yandex.ru

Ирина Олеговна Буштырева, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-9296-2271;
eLibrary SPIN: 5009-1565;
e-mail: kio4@mail.ru

Василиса Валерьевна Дудурич;
ORCID: 0000-0002-6271-5218;
e-mail: vasilisadudurich@yandex.ru

Дмитрий Евгеньевич Полев, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-9679-2791;
e-mail: brantoza@gmail.com

Екатерина Эдуардовна Артоуз;
ORCID: 0009-0000-1516-7362;
e-mail: artouz-ekaterina@rambler.ru

AUTHORS INFO

*** Victoria V. Barinova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 58/7 Soborny Lane, Rostov-on-Don, 344011, Russia;
ORCID: 0000-0002-8584-7096;
eLibrary SPIN: 5068-0680;
e-mail: victoria-barinova@yandex.ru

Dmitry O. Ivanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-0060-4168;
eLibrary SPIN: 4437-9626;
e-mail: doivanov@yandex.ru

Irina O. Bushtyрева, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-9296-2271;
eLibrary SPIN: 5009-1565;
e-mail: kio4@mail.ru

Vasilisa V. Dudurich;
ORCID: 0000-0002-6271-5218;
e-mail: vasilisadudurich@yandex.ru

Dmitry E. Polev, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-9679-2791;
e-mail: brantoza@gmail.com

Ekaterina E. Artouz;
ORCID: 0009-0000-1516-7362;
e-mail: artouz-ekaterina@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author