

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**Белых Натальи Анатольевны**

**доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой  
факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии  
ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Рязанский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**на диссертационную работу Новиковой Евгении Анатольевны  
«Длительность грудного вскармливания, способ родоразрешения и  
дисбиоз кишечной микробиоты как факторы формирования  
подросткового ожирения»,  
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия**

### **1. Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Рост ожирения среди детей является одной из важнейших проблем современного здравоохранения. По данным ВОЗ, увеличение доли детей с избыточной массой тела и ожирением отмечается в большинстве стран, в том числе и в Российской Федерации. Факторы риска развития ожирения, заложенные в период младенчества и раннего детства, без профилактической коррекции предрасполагают к формированию ожирения в более позднем подростковом возрасте и серьезным последствиям на протяжении всей жизни. В краткосрочной перспективе у детей и подростков с ожирением чаще встречаются психологические нарушения (депрессия, низкая самооценка, эмоциональные и поведенческие расстройства), они чаще страдают

бронхиальной астмой, заболеваниями костно-мышечной системы. В дальнейшем возрастает риск формирования метаболических нарушений и кардиоваскулярной патологии, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, а в долгосрочной перспективе – сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и заболеваний опорно-двигательного аппарата, что часто приводит к инвалидности и преждевременной смерти.

В последнее время большое внимание уделяется поиску факторов, способствующих профилактике подросткового ожирения, среди которых присутствуют и способ родоразрешения и характер вскармливания ребенка на первом году жизни, поскольку они являются ключевыми ранними факторами, предрасполагающими к развитию ожирения. В современных исследованиях показано влияние оперативного родоразрешения с помощью кесарева сечения и короткой продолжительности грудного вскармливания на формирование ожирения у подростков, но при этом недостаточно изучены клинико-метаболические особенности ожирения у подростков при различных способах родоразрешения и длительности грудного вскармливания.

За последние десятилетия в патогенезе ожирения определена важная роль для микробиоты кишечника. Педиатрические исследования показывают, что родоразрешение путем кесарева сечения, а также ранняя отмена грудного вскармливания изменяют состав и структуру кишечной микробиоты, приводя к дисбиотическим нарушениям, что в дальнейшем может способствовать развитию избыточной массы тела и ожирения у детей раннего возраста. Влияние способа родоразрешения, так же, как и длительности грудного вскармливания на состав кишечной микробиоты у подростков, в мире практически не рассматривается и представляет собой отдельные единичные работы, имеющие противоречивые результаты.

В связи с этим, диссертационная работа Новиковой Е.А., направленная на поиск новых подходов к ранней профилактике ожирения у подростков, актуальна и представляет несомненный научный и практический интерес.

## **2. Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Научная новизна исследования состоит в том, что в работе впервые в Российской Федерации на группе детей, проживающих в Иркутской области, продемонстрировало, что способ родоразрешения путем кесарева сечения и длительность грудного вскармливания менее четырех месяцев формируют дисбиоз кишечной микробиоты у подростков с ожирением. Вне зависимости от степени ожирения у подростков дисбиоз выражался увеличением относительной представленности бактерий рода *Anaerotruncus* и снижением представленности бактерий рода *Enterobacter*; для подростков с ожирением, находившихся на грудном вскармливании менее четырех месяцев, дисбиоз был обусловлен снижением фило Actinobacteria и ее представителей (рода *Bifidobacterium* и вида *Bifidobacterium adolescentis*), а также увеличением относительной представленности *Ruminococcaceae* UCG-014. У подростков, рожденных путем кесарева сечения, таксономический состав кишечной микробиоты характеризовался уникальностью, а метаболические пути микробиоты кишечника отличала автономность.

Впервые для подростков с ожирением 3 степени, подростков, рожденных с помощью кесарева сечения, а также подростков, находившихся на грудном вскармливании менее четырех месяцев диссертантом определены уникальные фило типы.

Полученные Новиковой Е.А. новые знания позволили предложить схему профилактики ожирения у подростков в зависимости от длительности грудного вскармливания, способа родоразрешения и состава кишечной микробиоты, для применения в клинической практике педиатра.

Результаты исследования сформулированы корректно, и полностью опираются на полученные в ходе исследования данные.

## **3. Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертационной работы**

Полученные автором диссертационной работы теоретические и методические разработки вносят вклад в выявление ранних факторов риска формирования ожирения у подростков, а также расширяют представления о составе микробиоты кишечника в популяции подростков с ожирением, проживающих в Иркутской области. Исследование Новиковой Е.А. имеет большое значение для дальнейших изысканий в области педиатрии, имеющих цель создания лечебных и организационных мероприятий улучшающих здоровье детей.

Предложенная Новиковой Е.А. схема профилактики ожирения у подростков может быть использована в работе врачей первичного звена здравоохранения, а также в работе специализированных отделений больниц, где проводится диагностика и лечение детей с ожирением.

Предложенные практические рекомендации направлены на профилактику дисбиоза кишечника за счет уменьшения числа оперативных родов не по медицинским показаниям и повышения приверженности матерей грудному вскармливанию. Включение в терапию ожирения курса пробиотиков, содержащих бифидобактерии, подросткам с ожирением, находившимся на ГВ менее четырех месяцев, будет способствовать коррекции дисбиоза кишечной микробиоты.

Перспективным для внедрения в практику представляется использование индекса инсулинорезистентности НОМА-IR для косвенной скрининговой оценки бактериального разнообразия кишечной микробиоты у подростков с разной массой тела с целью выявления дисбиоза; использование вагинального посева влагалищного отделяемого матери на кожу и ротовую полость младенца сразу после родов.

Перспективным для науки является рассмотрение выявленных значимых родов *Anaerotruncus* и *Enterobacter*, уникального фило типа *Corynebacterium durum* в качестве микробных маркеров дисбиоза при ожирении; рассмотрение уникальных фило типов *Actinomadura*, *Cardiobacterium*, *Snathia*, *Balneimonas* в качестве микробных маркеров дисбиоза кишечной микробиоты подростка при оперативном родоразрешении; рассмотрение фило типа *Ruminococcaceae*

UCG-014 и уникального фило типа *Streptococcus mutans* в качестве микробного маркера дисбиоза кишечной микробиоты при ожирении и длительности ГВ менее четырех месяцев; изучение потенциальной роли бактерий рода *Dialister* и *Catenibacterium* при формировании ожирения; рассмотрение бактерий вида *Bacteroides plebeius* в качестве маркера нормобиоты у подростков и кандидата для создания нового пробиотического препарата с целью коррекции дисбиоза кишечной микробиоты.

#### **4. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Новиковой Е.А. основана на достаточном объеме собранного клинического материала и применении современных методов исследований. Работа выполнена в 2 этапа. На первом этапе проведено сплошное ретроспективное одномоментное исследование, в ходе которого проанализированы 393 истории болезни подростков 10–17 лет с ожирением с учетом родоразрешения и длительности ГВ. На втором этапе было обследовано 43 подростка путем оценки состава кишечной микробиоты, включая контрольную группу (18 человек).

В работе использованы современные клиничко-лабораторные методы исследования, которые реализуют указанные цели и задачи. Клиничко-анамнестические методы включили антропометрическое обследование, оценку анамнеза жизни и заболевания, а также генеалогический анамнез с указанием отягощенности по ожирению до третьего поколения. Лабораторные методы состояли из биохимического и иммуноферментного исследования крови и метагеномного секвенирования ампликонов V3–V4 переменных участков гена 16S рРНК кишечной микробиоты (платформа «Illumina»).

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием необходимых статистических методик, адекватных цели и задачам исследования. Статистическая обработка результатов проведена с

помощью программы «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США) с визуализацией данных в программах «Microsoft Excel», «Heatmapper», RAW Graphs 2.0 Beta, «DataTab».

## **5. Структура и оценка содержания диссертации в целом**

Диссертация построена в традиционном стиле, оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, изложена на 183 страницах машинописного текста. Состоит из введения; обзора литературы; главы, посвященной материалам и методам; двух глав с результатами собственных исследований и их обсуждения; заключения; выводов; списка сокращений; списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 21 рисунком, 13 таблицами. Список цитируемой литературы состоит из 281 источника и включает 78 отечественных и 203 источника иностранных авторов.

В части «Введение» изложена актуальность и степень разработанности темы исследования, сообщено о малоизученности особенностей ожирения при разной длительности грудного вскармливания, способе родоразрешения и составе кишечной микробиоты в подростковом возрасте.

Автором поставлена цель диссертационного исследования – определить роль длительности грудного вскармливания и способа родоразрешения в становлении кишечной микробиоты и формировании ожирения у подростков для оптимизации подходов к ранней профилактике. Для решения поставленной цели определены 4 задачи, которые были проработаны в ходе диссертационного исследования.

В главе «Обзор литературы» автор анализирует современные данные о роли факторов грудного вскармливания, способа родоразрешения и кишечной микробиоты в формировании подросткового ожирения.

Обзор литературы написан последовательно с поэтапным раскрытием идеи повествования, и обоснованно с указанием авторства и корректным оформлением цитирований и правомерных заимствований. Список литературы указывает на большой объем проработанной отечественной и зарубежной научной литературы (281 источник).

В следующей главе автор описывает материалы и методы исследования. Подробно прописан дизайн диссертационной работы, описана методология литературного и патентного поиска, приведены использованные методы исследования с указанием референсных значений для исследуемых лабораторных показателей, программ для обработки и визуализации результатов.

В третьей главе представлены результаты изучения особенностей ожирения у подростков с учетом способа родоразрешения и длительности грудного вскармливания. Продемонстрировано, что подростки с ожирением, рожденные путем кесарева сечения, имеют отягощенный генеалогический анамнез по ожирению со стороны матери, поздно прикладываются к груди, среди них чаще встречались мальчики. Далее автор приводит клинико-анамнестические особенности ожирения в пяти разных периодах грудного вскармливания. Оценка лабораторных параметров подростков с ожирением проведена с учетом пола и возраста подростка, однако не хватает приведения конкретных цифровых значений параметров, автор ограничивается оценкой по принципу «выше-ниже» нормы.

В четвертой главе с помощью метагеномного секвенирования установлен дисбиоз кишечной микробиоты подростков с ожирением в зависимости от длительности грудного вскармливания. В описательном исследовании «случай-контроль» двух пар из шести человек определены особенности состава кишечной микробиоты подростков, рожденных путем кесарева сечения. Выводы не обладают статистической мощностью из-за малой выборки, это является ограничением исследования.

В заключении автор обобщает полученные данные, делает выводы и дает практические рекомендации.

#### **6. Полнота изложения основных результатов работы в научной печати**

По материалам исследования опубликовано 10 печатных работ, отражающих основное содержание диссертации, все из них – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки

Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, либо в журналах, индексируемых в международных базах данных и системах цитирования Scopus и Web of Science. Из 10 публикаций автор имеет 7 полнотекстовых статей, 2 публикации – в журнале Q1. Все опубликованные автором научные работы отражают достаточно полно основные положения и полученные результаты. Фрагменты диссертационного исследования были представлены на региональных, всероссийских и международных научно-практических конференциях и конкурсах.

Автореферат составлен в соответствии с рекомендациями ГОСТ Р.7.0.11-291 и отражает основные положения диссертации. В автореферате изложены основные результаты и выводы исследования, даны практические рекомендации, а также представлен список работ, опубликованных по теме диссертации.

#### **7. Соответствие работы паспорту специальности**

Положения диссертации соответствуют паспорту специальности: 3.1.21. Педиатрия по следующим пунктам: п.1 «Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста», п.2 «Совершенствование технологий вскармливания/питания, нутритивной, микронутриентной поддержки (в том числе с учетом микробиома), здоровых, детей с особыми потребностями, до и после хирургического вмешательства/трансплантации, в условиях интенсивной терапевтической/реанимационной поддержки». Имеется замечание: автор в тексте диссертации ссылается на устаревшие пункты положений паспорта специальности (п.2, п.4, п.6).

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.



В ходе ознакомления с диссертационной работой к автору возникли вопросы:

1. Можно ли экстраполировать полученные результаты об особенностях кишечной микробиоты у подростков на детей более младшего возраста?
2. Что, на ваш взгляд, вносит наибольший вклад в патогенез ожирения у подростков: короткая продолжительность грудного вскармливания, рождение путем кесарева сечения или нарушения в кишечной микробиоте?

Высказанные в ходе рецензирования работы вопросы и замечания не повлияли на оценку представленного исследования, и не носят принципиального характера.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Новиковой Евгении Анатольевны на тему «Длительность грудного вскармливания, способ родоразрешения и дисбиоз кишечной микробиоты как факторы формирования подросткового ожирения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно, результаты которой предлагают решение научных задач в области педиатрии для оптимизации подходов к ранней профилактике ожирения у подростков.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов диссертационная работа Новиковой Евгении Анатольевны «Длительность грудного вскармливания, способ родоразрешения и дисбиоз кишечной микробиоты как факторы формирования подросткового ожирения» соответствует требованиям п. 9, 10, 11 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым

к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с Приказом Минобрнауки России №1 от 9 января 2020 г.), необходимых для работы диссертационного совета 24.1.187.01.

Доктор медицинских наук,  
доцент,  
заведующая кафедрой факультетской  
и поликлинической педиатрии  
с курсом педиатрии ФДПО  
ФГБОУ ВО РязГМУ  
Минздрава России

Белых Наталья Анатольевна

Подпись д.м.н., доцента Белых Н.А. заверяю:

проректор по научной работе и инновационному развитию  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



Сучков Игорь Александрович

«16» октября 2023 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9;

телефон +7 (4912) 971801; e-mail: rzgmu@rzgmu.ru