

*На правах рукописи*

**НОВИКОВА**  
**Евгения Анатольевна**

**ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ,  
СПОСОБ РОДРАЗРЕШЕНИЯ И ДИСБИОЗ КИШЕЧНОЙ  
МИКРОБИОТЫ КАК ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ  
ПОДРОСТКОВОГО ОЖИРЕНИЯ**

3.1.21. Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Иркутск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
член-корреспондент РАН

*Рычкова Любовь Владимировна*

**Официальные оппоненты:**

**Белых Наталья Анатольевна** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, заведующая.

**Малявская Светлана Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Архангельск), кафедра педиатрии, заведующая.

**Ведущая организация**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск).

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.187.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16 и на сайте <http://health-family.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук

*Гребенкина Людмила Анатольевна*

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

Во всем мире как ожирение в целом, так и детское ожирение в особенности является одной из самых серьезных проблем XXI века, характеризующейся ежегодным ростом заболеваемости и смертности [Всемирная организация здравоохранения, 2002]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность ожирения в Российской Федерации больше, чем в среднем по миру, и составляет 23,1 % [World Obesity. Global Obesity Observatory, 2016]. Среди детей и подростков Российской Федерации за последнее десятилетие также наблюдается резкое увеличение заболеваемости ожирением [Заболеваемость всего населения России, 2020; Здравоохранение в России, 2021].

Согласно концепции первых 1000 дней жизни, которые определяют состояние здоровья на все последующие годы, факторы риска развития ожирения, заложенные в период младенчества и раннего детства, без профилактической коррекции будут предрасполагать к формированию ожирения в более позднем подростковом возрасте [Blake-Lamb T. L. et al., 2016; Taveras E. M., 2016; Pietrobelli A. et al., 2017]. При профилактике детского и подросткового ожирения большое внимание уделяется способу родоразрешения и характеру вскармливания после рождения, поскольку именно они являются ключевыми ранними факторами, предрасполагающими к развитию ожирения [Mameli C. et al., 2016; Pietrobelli A. et al., 2017]. Так, по данным экспертов Европейской инициативы Всемирной организации здравоохранения по эпиднадзору за детским ожирением (COSI, Childhood Obesity Surveillance Initiative), дети в возрасте 6–9 лет, находившиеся на грудном вскармливании (ГВ) менее шести месяцев, входят в группу высокого риска развития ожирения. При этом каждый дополнительный месяц вскармливания снижает вероятность развития избыточной массы тела в детском возрасте на 4 % [Forbes J. D. et al., 2018; Рычкова Л. В. и др., 2018; Rito A. I. et al., 2019]. Другой важный ранний фактор – родоразрешение путем кесарева сечения (КС) – на сегодняшний день имеет тренд к увеличению частоты применения во всем мире и также предрасполагает к развитию ожирения у детей [Chavarro J. E. et al., 2020; Qiao J. et al., 2020; Sitarik A. R. et al., 2020]. Стоит подчеркнуть, что многие исследования показывают возможность сохранения негативного обесогенного влияния родоразрешения с помощью КС и низкой продолжительности ГВ вплоть до подросткового возраста [Gillman M. W. et al., 2001; Kuhle S. et al., 2015; Portela D. S. et al., 2015; Ахмедова Р. М., 2015; Рычкова Л. В. и др., 2017 и 2018; Вугте М. Л. et al., 2018]. При этом нужно отметить, что в таких исследованиях акцент делается на антропометрические параметры, тогда как клинико-метаболические особенности ожирения у подростков, рожденных путем КС и имеющих разную длительность ГВ, практически не изучены.

В первый год жизни ребенка кишечная микробиота наиболее чувствительна к воздействию внешних факторов, поэтому способ родоразрешения и длительность ГВ могут существенно влиять на формирование здоровой кишечной микробиоты [Turnbaugh P. J. et al., 2006; Николаева И. В., 2011; Федотова Г. В., 2022; Ma X. et al., 2023]. Исследования показывают, что родоразрешение путем КС, а также ранняя отмена ГВ изменяют состав и структуру кишечного микробиоценоза, приводя к дисбиотическим нарушениям, что в дальнейшем может способствовать развитию избыточной массы тела и ожирения у детей раннего возраста [Ипполитова Л. И., 2010; Madan J. C. et al., 2016; Forbes J. D. et al., 2018; Шайхиева Г. С., 2019; Федотова Г. В., 2022]. Между тем, влияние способа родов так же, как и длительности ГВ, на состав кишечной микробиоты человека в позднем постнатальном периоде и в особенности в критическом для здоровья подростковом периоде мало изучено [Cioffi C. C. et al., 2018] и имеет огромное значение.

Таким образом, необходимо тщательное изучение факторов, предрасполагающих к развитию ожирения в подростковом возрасте, с целью создания комплексных программ профилактики данной патологии.

### **Цель исследования**

Определить роль длительности грудного вскармливания и способа родоразрешения в становлении кишечной микробиоты и формировании ожирения у подростков для оптимизации подходов к ранней профилактике.

### **Задачи исследования**

1. Выявить клинико-anamnestические и метаболические особенности у подростков с ожирением с учетом способа родоразрешения и длительности грудного вскармливания.
2. Охарактеризовать таксономическое разнообразие и структуру кишечной микробиоты у подростков с клинико-лабораторными маркерами высокого клинико-метаболического риска.
3. Показать особенности кишечной микробиоты подростков с ожирением в зависимости от способа родоразрешения и длительности грудного вскармливания.
4. Обосновать рекомендации по профилактике ожирения у подростков в зависимости от длительности грудного вскармливания, способа родоразрешения и особенностей кишечной микробиоты.

### **Научная новизна**

Показано, что среди подростков с ожирением наблюдается высокая доля рожденных с помощью кесарева сечения. Ожирение у подростков, рожденных путем кесарева сечения,

ассоциировано с наличием ожирения у матерей, поздним началом грудного вскармливания, мужским полом, абдоминальным характером жировоголожения.

Впервые в Российской Федерации продемонстрировано, что способ родоразрешения путем кесарева сечения и длительность грудного вскармливания менее четырех месяцев влияют на кишечную микробиоту подростков с ожирением.

Впервые для подростков с ожирением определен дисбиоз кишечной микробиоты за счет бактерий родов *Anaerotruncus* и *Enterobacter*. Впервые у подростков с ожирением 3 степени определено снижение числа уникальных филотипов и выявлена прямая взаимосвязь относительной представленности уникального филотипа *Corynebacterium durum* и показателя стандартного отклонения (standard deviation score, SDS ИМТ).

Для подростков вне зависимости от массы тела определена обратная взаимосвязь индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и индексов таксономического разнообразия кишечной микробиоты Shannon и Simpson.

Впервые установлено, что кишечная микробиота подростков, рожденных путем кесарева сечения, отличается уникальностью состава (уникальные филотипы *Actinomadura*, *Cardiobacterium*, *Snathia*, *Balneimonas*) и автономностью метаболических путей и зависит в большей степени от родоразрешения, чем от массы тела.

Впервые для подростков с ожирением, находившихся на грудном вскармливании менее четырех месяцев, установлен дисбиоз за счет снижения фило Actinobacteria и ее представителей – рода *Bifidobacterium* и вида *Bifidobacterium adolescentis* – и увеличения относительной представленности филотипа *Ruminococcaceae* UCG-014; определено снижение числа уникальных филотипов. Впервые установлена обратная взаимосвязь длительности грудного вскармливания и уникального филотипа *Streptococcus mutans*.

Впервые определена значимая роль короткой продолжительности грудного вскармливания (менее четырех месяцев) для формирования дисбиоза кишечной микробиоты подростков с нормальной массой тела (увеличение представленности бактерий рода *Dialister* и *Catenibacterium*).

Впервые у подростков с грудным вскармливанием более четырех месяцев установлена высокая относительная представленность бактерий вида *Bacteroides plebeius*.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В исследовании описаны анамнестические и клинико-метаболические особенности ожирения у подростков, рожденных путем КС и имеющих разную длительность ГВ. Охарактеризован таксономический состав и структура кишечной микробиоты подростков

с ожирением и нормальной массой тела в зависимости от родоразрешения путем КС и продолжительности ГВ менее четырех месяцев как факторов подросткового ожирения.

С теоретической точки зрения, полученные результаты расширяют представления о составе микробиоты кишечника жителей Российской Федерации в популяции подростков с ожирением. Практическая значимость исследования состоит в продемонстрированном влиянии родоразрешения путем КС и длительности ГВ менее четырех месяцев на кишечную микробиоту подростков с ожирением.

Исследование показывает возможность сохранения влияния факторов раннего детства – способа родоразрешения и длительности ГВ – на ожирение у подростков, а также на кишечную микробиоту, что может служить базой для последующих исследований кишечной микробиоты с разработкой микробных маркеров ожирения для диагностики и коррекции кишечного дисбиоза. Результаты исследования могут быть использованы в учебном процессе кафедр педиатрии и акушерства и гинекологии медицинских вузов, для проведения научно-популярных лекций для врачей-педиатров и будущих матерей с целью повышения приверженности принципов ГВ более четырех месяцев и естественного родоразрешения.

#### **Методология и методы исследования**

Для решения поставленных задач проведено двухэтапное исследование, выполненное с помощью клинико-anamnestических, лабораторных и статистических методов. Лабораторные методы включили биохимическое, иммуноферментное исследование крови и метагеномное секвенирование ампликонов V3–V4 переменных участков гена 16S рНК кишечной микробиоты. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием методов описательного, сравнительного статистического анализа и выявления взаимосвязей между показателями.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Ожирение у подростков, рожденных путем кесарева сечения, ассоциировано с наличием ожирения у матерей, поздним началом грудного вскармливания, мужским полом, абдоминальным характером жировоголожения.

2. Для подростков с ожирением характерен дисбиоз кишечной микробиоты, характеризующийся снижением числа уникальных фило типов и изменением таксономического состава за счет увеличения относительной представленности бактерий рода *Anaerotruncus* и снижения относительной представленности бактерий рода *Enterobacter*.

3. Инсулинорезистентность у подростков ассоциирована со снижением таксономического разнообразия кишечной микробиоты (индексы Shannon и Simpson) вне зависимости от массы тела.

4. Грудное вскармливание менее четырех месяцев и родоразрешение с помощью кесарева сечения являются факторами риска дисбиоза кишечной микробиоты при ожирении, сохраняющимся до подросткового возраста.

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность научных положений и выводов диссертационного исследования обусловлена соответствием используемых методов поставленным задачам с использованием сертифицированного оборудования и реактивов, а также корректным применением современных программ статистического анализа данных.

Результаты исследования доложены на всероссийских и международных конкурсах и конференциях: XIII Межрегиональной Байкальской конференции «Психосоматическая медицина и сердечно-сосудистые болезни» (5 октября 2018 г., Иркутск) – устный доклад (на английском языке); III Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (18–19 октября 2018 г., Иркутск) – устный доклад (на английском языке); Международной научной конференции «Перспективы развития биомедицинских технологий в Байкальском регионе» (5–7 февраля 2019 г., Иркутск) – устный доклад (на русском языке); 9-м Европейском конгрессе педиатров «Euro paediatrics – 2019» (13–15 июня 2019 г., Дублин, Ирландия) – два постерных доклада (на английском языке); 12-й Международной мультikonференции «Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology» (8 июля 2020 г., Новосибирск) – постерный доклад (на английском языке); конкурсе на соискание медалей РАН с премиями для молодых ученых (2020 г.) – медаль и премия в области медицины; Всероссийском конкурсе научных работ молодых ученых XXIII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (5–7 марта 2021 г., Москва) – специальный приз; Международном конкурсе научных работ среди молодых ученых медико-биологических специальностей, работающих в Сибири и Монголии, приуроченном к Международной Российско-Монгольской научно-практической конференции «Актуальные природно-очаговые инфекции» (2021 г.) – диплом III степени; Конкурсе молодых ученых РАН, приуроченном к XI Международному интернет-конгрессу специалистов по внутренним болезням (11 февраля 2022 г., Москва) – лауреат; XIX Съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (5–7 марта 2022 г., Москва) – устный доклад (на русском языке); Конгрессе Международного эндокринологического общества «ENDO-2022» (11–14 июня 2022 г., Атланта, США) – постерный доклад (на английском языке); конкурсе Премии Губернатора Иркутской области в сфере молодежной политики в номинации «Участие в научной деятельности» –

лауреат (2022 г., Иркутск); 30-м Конгрессе Международной педиатрической ассоциации (30th IPA Congress) и 60-й Ежегодной конференции Индийской академии педиатрии (60th PEDICON) (20–23 февраля 2023 г., Гандинагар, Индия) – постерный доклад (на английском языке); XXIV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (3–5 марта 2023 г., Москва) – устный доклад (на русском языке); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные и прикладные вопросы инфектологии и иммунопрофилактики у детей» (20 апреля 2023 г., Иркутск) – устный доклад (на русском языке); I Байкальском медицинском форуме «Здоровая Сибирь» (21–23 июня 2023 г., Иркутск) – устный доклад (на русском языке).

### **Внедрение результатов работы**

Выводы, сформулированные в диссертации, и практические рекомендации внедрены в клиническую практику Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) и ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», Детская поликлиника (г. Иркутск). Полученные научные данные используются в учебном процессе кафедр эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии, а также акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в поиске и анализе источников информации, постановке цели и задач исследования, работе с медицинскими картами, получении исходных данных, работе с базами данных, статистической обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций и докладов по выполненной работе, оформлении текста диссертации, формулировании научных положений и выводов.

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ в научных журналах из перечня рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки России, RSCI, в научных журналах, индексируемых в международных базах данных и системах цитирования Scopus и Web of Science, из них 7 полнотекстовых статей, 2 публикации – в журнале Q1.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, списка



сокращений и условных обозначений, приложения и списка литературы. Список литературы включает 281 источник, из них 78 отечественных и 203 иностранных источника. Текст работы иллюстрирован 13 таблицами и 21 рисунком.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### **Дизайн и объекты исследования**

Исследование проведено на базе педиатрического отделения Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск) за период 2016–2018 гг. в рамках выполнения государственных бюджетных тем «Кардиометаболические нарушения у детей и подростков как патогенетическая основа формирования высокого кардиоваскулярного риска» (№ 0542-2019-0016 – до 2021 г.; руководитель темы – д.м.н., профессор, член-корр. РАН Рычкова Л.В.) и «Ключевые закономерности и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии» (№ 121022500178-3 – с 2021 г.; руководитель темы – д.м.н., профессор, член-корр. РАН Рычкова Л.В.).

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 6 от 21.12.2015).

В соответствии с задачами исследование состояло из двух этапов; дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

**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.

*Критериями включения* явились: возраст 10–17 лет; наличие ожирения.

Пациенты *не включались в исследование при* симптоматических, ятрогенных, моногенных и синдромальных формах ожирения; тяжелой соматической патологии.

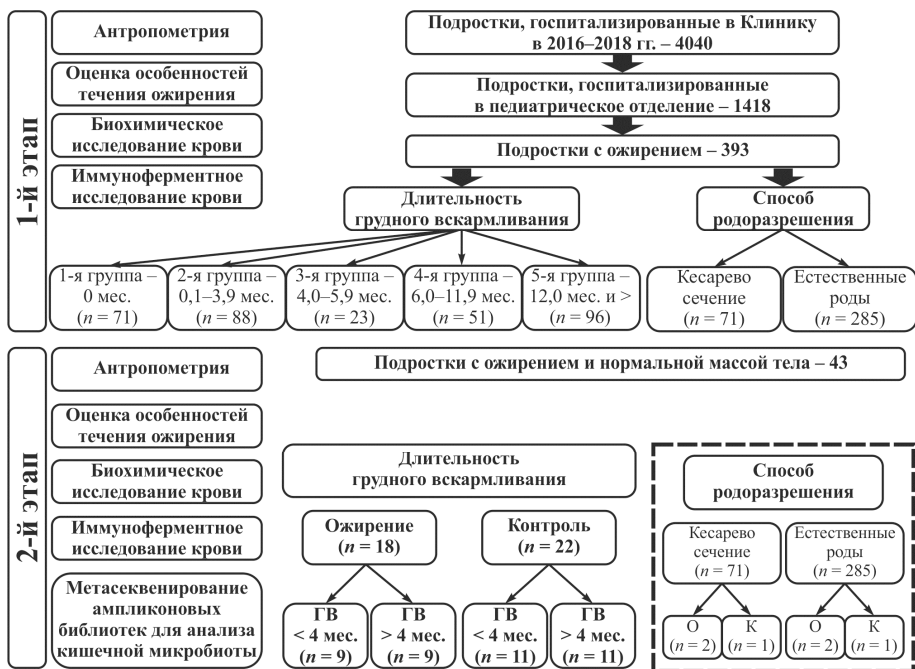


Рисунок 1 – Дизайн исследования: ГВ – грудное вскармливание; О – ожирение; К – контроль

**На втором этапе** для анализа особенностей кишечной микробиоты у подростков при ожирении проспективно набраны основная группа подростков с ожирением ( $n = 18$ ) и контрольная группа подростков с нормальной массой тела ( $n = 22$ ). Каждая из сформированных групп была разделена на четыре подгруппы в зависимости от длительности ГВ (менее и более четырех месяцев). Данное граничное значение выбрано, поскольку четыре месяца являются минимально достаточным периодом рационального ГВ, и, согласно ВОЗ, продолжительность ГВ не менее четырех месяцев способствует снижению риска развития большинства заболеваний в старшем возрасте, в том числе ожирения [Horta B. L. et al., 2013; Prell C. et al., 2016]. *Критериями включения во второй этап* диссертационного исследования были: возраст 10–17 лет 11 мес. 28 дней; SDS ИМТ  $\geq 2,0$  – для включения в основную группу и SDS ИМТ в диапазоне от  $-2,0$  до  $1,0$  – для включения в группу контроля; рождение на сроке 37–42 недели гестации; вес при рождении более 2500 г; наличие информированного согласия подростка старше 15 лет или родителей/законных представителей детей младше 15 лет на участие в исследовании. *Критерии исключения из второго этапа:* симптоматические, ятрогенные, моногенные и синдромальные формы ожирения; отсутствие коморбидной патологии, ассоциированной с ожирением; наличие

острых и обострение хронических заболеваний; наличие подтвержденных органических заболеваний со стороны нижних отделов пищеварительного тракта (болезнь Крона, язвенный колит, другие специфические формы колитов), ферментопатии, паразитарные инвазии; острая кишечная инфекция в течение последних шести месяцев; антибактериальная терапия и лечение пре- и пробиотиками в течение последних шести месяцев; отказ от участия в исследовании; отсутствие информированного согласия подростка старше 15 лет или родителей/законных представителей детей младше 15 лет на участие в исследовании. Отдельно в описательном исследовании, проведенном по принципу «случай-контроль», рассматривались подростки с ожирением, рожденные с помощью КС. Трем подросткам, рожденным путем КС, были подобраны пары подростков, рожденных от естественных родов и сопоставимых по полу, возрасту, длительности ГВ, ИМТ.

## **Методы исследования**

### ***Клинико-anamnestические методы***

При сборе *анамнеза жизни* внимание было обращено на то, от какой по счету беременности и родов ребенок, на способ родоразрешения, срок наступления родов, оценку по шкале Апгар, рост и вес при рождении, время первого прикладывания к груди, характер вскармливания и его длительность, а также учитывались данные об антибиотикотерапии в период новорожденности и на первом году жизни. *Анамнез болезни* включил определение времени дебюта ожирения и его длительность. Генеалогический анамнез оценивался по обеим линиям родства, учитывая сведения о наличии ожирения у трех поколений семьи, включая пробанда.

Общеклинические методы включали *антропометрическое обследование* (рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ)), измерение артериального давления. Антропометрические показатели ребенка оценивались с помощью программы ВОЗ «AnthroPlus» и указывались с учетом их стандартных отклонений. Половое развитие оценивалось по шкале Таннера [Tanner J.M., 1968].

С учетом рекомендаций ВОЗ ожирение у подростков диагностировалось при SDS ИМТ  $\geq 2,0$ . Степень ожирения определяли по SDS ИМТ: 1 степень – при значениях 2,0–2,5; 2 степень – при 2,6–3,0; 3 степень – при 3,1–3,9; 4 степень – при SDS ИМТ  $\geq 4,0$  [Петеркова В. А. и др., 2015; Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков, 2020]. Для определения распределении жировой массы рассчитывался индекс отношения ОТ к росту [Александров А. А., 2015]. Наличие абдоминального ожирения устанавливали двумя способами: при значениях ОТ  $\geq 90$ -го перцентиля [Zimmer P., ...IDF Consensus Group, 2007] и при ОТ/рост  $\geq 0,5$  [Александров А. А. и др., 2015].

### ***Лабораторные методы***

*Биохимическое исследование крови* включило определение концентрации глюкозы плазмы натощак; общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов; общего белка в сыворотке крови; мочевой кислоты в сыворотке крови; общего билирубина и ферментов аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы на биохимическом анализаторе «BS-480» (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай). Гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) определялся на анализаторе «BS-200» (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай). Рассчитывался коэффициент атерогенности (КА). Проведен пероральный глюкозотолерантный тест.

*Иммуноферментное исследование крови* состояло в определении концентрации инсулина в сыворотке крови с использованием набора реагентов «Accu-Bind Elisa Microwells INSULIN» (Monobind Inc., США). Для оценки инсулинорезистентности использован индекс HOMA-IR. Инсулинорезистентность устанавливалась при значениях индекса  $\geq 3,2$ , согласно «Федеральным клиническим рекомендациям (протоколам) по ведению детей с эндокринными заболеваниями» [Андрианова Е.А. и др., 2014].

### *Метагеномное секвенирование ампликонов V3–V4 переменных участков гена 16S рРНК кишечной микробиоты*

Отбор проб фекалий и выделение суммарной ДНК проводили согласно требованиям проекта международного консорциума «Международные стандарты микробиома человека» (IHMS, International Human Microbiome Standards) по стандартным операционным процедурам «IHMS SOP 03 V2», «IHMS SOP 06 V2».

Метагеномный анализ ампликонов проведен в компании «Novogene» (Китай) на платформе «Illumina». Анализировали V3–V4 переменные районы гена 16S рРНК. Анализ альфа-разнообразия выполняли в программах «Mothur» и «QIIME» (v. 1.7.0) [Caporaso J. G. et al., 2010]. Для оценки видового богатства были рассчитаны индексы разнообразия (ACE, Chao1, Simpson, Shannon), построены кривые накопления видов. Особенности структуры микробных сообществ определяли на уровне крупных бактериальных таксонов, а также классов, родов и видов с указанием относительной представленности таксонов в %. Обработку результатов метасеквенирования ампликонов проводили с использованием программного обеспечения «FLASH» (v. 1.2.7) [Magoc T. et al., 2011] и «UPARSE» (v. 7.0.1001) [Edgar R. C., 2013]. Последовательности с гомологией  $\geq 97$  % были определены в одну операционную таксономическую единицу. Ближайших гомологов определяли по референсной базе данных «SILVA» с аннотацией на каждом таксономическом уровне [Quast C. et al., 2013].

### *Методы статистической обработки*

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных проводился с помощью программы «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США). Для описания количественных признаков с нормальным распределением использовалось среднее значение со стандартным отклонением. Для описания количественных признаков, не соответствующих закону нормального распределения, использовалась медиана с верхними и нижними квартилями (25 и 75 перцентили), в том числе для описания состава и структуры кишечной микробиоты. Сравнение количественных параметрических признаков между группами осуществлялось с помощью t-теста Стьюдента для независимых выборок, количественные непараметрические признаки сравнивались с помощью критерия Манна – Уитни. Метагеномные данные расценивались как непараметрические и обрабатывались соответствующими статистическими критериями [Odintsova V. et al., 2017]. Качественные данные сравнивались в таблицах сопряженности с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и указывались в абсолютных значениях и процентных долях. Если сравниваемые частоты минимальных ожидаемых явлений были менее 10, использовался односторонний точный критерий Фишера.

Сравнение трех и более несвязанных совокупностей с нормальным распределением данных проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с предварительной проверкой гомогенности дисперсий тестом Левена. Для апостериорного анализа использован тест Тьюки. Сравнение данных, отклоняющихся от нормального распределения, для трех и более совокупностей выполнено с помощью критерия Краскела – Уоллиса с апостериорным сравнением с помощью критерия Манна – Уитни [Унгурияну Т. Н. и др., 2014]. Нормально распределенные данные в группах объемом менее 30 наблюдений также сравнивались критерием Краскела – Уоллиса [Унгурияну Т. Н. и др., 2014].

Для оценки степени взаимосвязей параметров проводился корреляционный анализ с вычислением непараметрического  $r$ -коэффициента ранговой корреляции Спирмена при выборке  $n < 30$ .

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Результаты первого этапа исследования особенностей ожирения у подростков с учетом способа родоразрешения и длительности грудного вскармливания

На первом этапе в исследование вошли 393 подростка с диагнозом «ожирение»: 38,4 % ( $n = 151$ ) – мальчиков, 61,5 % ( $n = 242$ ) – девочки; средний возраст –  $14,15 \pm 2,02$  года. Среднее значение SDS ИМТ составило  $2,64 \pm 0,47$ . Половина подростков имела ожирение 1 степени (49,3 %;  $n = 194$ ), треть – 2 степени (32,6 %;  $n = 128$ ), 16,6 % ( $n = 65$ ) и 1,5 % ( $n = 6$ ) – 3 и 4 степеней соответственно. Дебют ожирения у 37,4 % ( $n = 147$ ) состоялся до 6 лет, у 41,7 % ( $n = 164$ ) – с 6 до 10 лет, у 19,6 % ( $n = 77$ ) – с 11 до 14 лет, у 1,2 % ( $n = 5$ ) – с 15 до 17 лет. Преобладающее большинство подростков (67 %;  $n = 263$ ) страдали ожирением более 5 лет; 17,5 % ( $n = 69$ ) и 14,4 % ( $n = 57$ ) – в течение 3–5 и 1–3 лет соответственно; 1,0 % ( $n = 4$ ) – менее одного года. Ожирение у родственников было характерно для 84,0 % подростков ( $n = 267$ ). Гиперурикемия отмечена у 17,3 % подростков ( $n = 28$ ), дислипидемия – у 17,4 % ( $n = 59$ ), инсулинорезистентность – у 39,0 % ( $n = 66$ ).

В изучаемой выборке установлена высокая доля подростков с ожирением, рожденных с помощью КС, – 20,0 %. Среди подростков, рожденных путем КС, преобладали мальчики (50,7 %;  $p = 0,01$ ). Более половины подростков, рожденных с помощью КС, приложены к груди позже первых суток (51,9 %) – это в четыре раза больше по сравнению с рожденными вагинально ( $p < 0,0001$ ). При оценке генеалогического анамнеза установлено, что более половины матерей подростков, рожденных путем КС, имели ожирение (55,4 %;  $p = 0,008$ ). Распространенность ожирения среди других родственников в обеих группах была схожей ( $p > 0,05$ ). Частота встречаемости абдоминального ожирения у подростков, рожденных с помощью КС, была статистически значимо выше (96,4 %;  $p = 0,03$ ).

При оценке особенностей ожирения при разной длительности ГВ (0 мес.; 0,1–3,9 мес.; 4,0–5,9 мес.; 6,0–11,9 мес.; 12,0 мес. и более) установлено, что меньшая часть подростков никогда не получали материнское молоко (4,0 %;  $n = 12$ ), большая часть подростков вскармливались грудным молоком до четырех месяцев (33,0 %;  $n = 88$ ) и более года (35,0 %;  $n = 96$ ). Наименьшая масса тела при рождении и минимальные значения ОБ отмечены у подростков, которые никогда не находились на ГВ ( $3014,17 \pm 759,13$  г и  $96,86 \pm 16,87$  см соответственно); наибольшая масса тела при рождении и максимальные значения ОБ – у подростков с длительностью ГВ 6–12 месяцев ( $3538,25 \pm 419,42$  г и  $107,88 \pm 8,65$  см соответственно) ( $p = 0,006$  и  $p = 0,02$  соответственно). У подростков с длительностью ГВ 0,1–3,9 и 4,0–5,9 мес. отмечено вялое сосание при первом прикладывании к груди (6,5 % и 12,5 % соответственно) и активное – у всех подростков (100 %) с длительностью ГВ более 6 месяцев

( $p = 0,0001$ ). Частота ожирения среди родственников пробанда первой линии родства не отличалась в группах ( $p > 0,05$ ). При изучении наследования ожирения по второй линии выявлена высокая распространенность ожирения среди бабушек пробанда по линии отца у подростков с длительностью ГВ 4,0–5,9 мес. (40,0 %) и низкая – у подростков, никогда не находившихся на ГВ (9,1 %;  $p = 0,04$ ).

Таким образом, по результатам первого этапа выявлено, что подростки с ожирением, рожденные с помощью КС, имеют отягощенный генеалогический анамнез по ожирению со стороны матери, абдоминальный характер ожирения, поздно прикладываются к груди, среди них чаще встречаются мальчики. Подростки с ожирением, никогда не находившиеся на ГВ, имеют наименьшую массу тела при рождении и минимальные значения ОБ; подростки с длительностью ГВ до 6 месяцев имеют вялое сосание при первом прикладывании к груди; подростки с длительностью ГВ 4,0–5,9 месяца имеют отягощенный генеалогический анамнез по ожирению со стороны бабушки по линии отца. При сравнении лабораторных параметров различий не выявлено.

#### **Результаты второго этапа исследования особенностей кишечной микробиоты подростков с ожирением в зависимости от способа родоразрешения и длительности грудного вскармливания**

На втором этапе исследования с помощью метагеномного секвенирования охарактеризованы таксономическое разнообразие и структура кишечной микробиоты у подростков с ожирением (основная группа) и нормальной массой тела (контроль), в том числе при разном способе родоразрешения и длительности ГВ. Установлены взаимосвязи между кишечной микробиотой и клинико-лабораторными маркерами высокого клинико-метаболического риска у подростков.

Перед проведением молекулярно-генетических исследований сделана общая оценка исследуемой выборки с использованием основных клинико-анамнестических и лабораторных показателей. У подростков основной группы 1, 2 и 3 степени ожирения были представлены в равных долях (33,3 % ( $n = 6$ ) каждая). Подростки основной группы имели статистически значимо более низкие сывороточные концентрации общего билирубина ( $8,99 \pm 2,73$  мкмоль/л по сравнению с  $13,37 \pm 5,53$  мкмоль/л в контроле;  $p = 0,006$ ) и более высокие уровни ОХ ( $4,80 \pm 0,77$  ммоль/л по сравнению с  $4,11 \pm 0,67$  ммоль/л в контроле;  $p = 0,006$ ) и ЛПНП ( $2,96 \pm 0,59$  ммоль/л по сравнению с  $2,31 \pm 0,59$  ммоль/л в контроле;  $p = 0,002$ ), КА ( $2,84 \pm 0,96$  по сравнению с  $1,96 \pm 0,63$  в контроле;  $p = 0,003$ ). У подростков с ожирением по сравнению с подростками, имеющими нормальную массу тела, отмечены клинически и статистически значимо высокие значения индекса НОМА-IR ( $3,53 \pm 2,18$  по сравнению с  $1,88 \pm 1,72$  в контроле;  $p = 0,04$ ).

Для реализации поставленных задач проведен сравнительный анализ кишечной микробиоты у подростков с разной массой тела. При анализе альфа-разнообразия микробиоты кишечника с использованием индексов таксономического богатства и обилия видов межгрупповых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Проведено сопоставление и сравнение альфа-разнообразия кишечной микробиоты подростков диссертационного исследования с данными других авторов, изучавших микробиоту подростков с ожирением [Hu H. J. et al., 2015; Ruiz A. et al., 2017; Jones R. B. et al., 2019; Leong K. S. W. et al., 2020; McCann J. R. et al., 2021] на основании одного из часто используемых индексов – индекса Shannon. В ходе проведенного анализа показано, что по сравнению с результатами других исследований значения индекса Shannon были сопоставимыми и относительно высокими у подростков как с нормальной массой тела, так и с ожирением ( $5,94 \pm 0,52$  и  $5,89 \pm 0,57$  соответственно;  $p = 0,70$ ). В ходе корреляционного анализа установлены статистически значимые отрицательные взаимосвязи средней силы между значениями НОМА-IR и индексами Shannon и Simpson ( $r = -0,43$  и  $r = -0,44$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

При анализе на уровне отдельных таксонов определено, что кишечная микробиота подростков как с ожирением, так и с нормальной массой тела была представлена 11 основными филами ( $p > 0,05$ ). Таксономическим уровнем ниже кишечная микробиота подростков с ожирением характеризовалась дисбиозом за счет увеличения относительной представленности бактерий рода *Anaerotruncus* ( $p = 0,04$ ) и снижения представленности бактерий рода *Enterobacter* ( $p = 0,01$ ). На уровне вида различия между групп отсутствовали. При рассмотрении состава кишечной микробиоты подростков с разной степенью ожирения обнаружено, что подростки с 3 степенью ожирения имеют низкое число уникальных фило типов микробиоты кишечника (3 по сравнению с 26 в контроле;  $p < 0,0001$ ). В ходе корреляционного анализа установлена статистически значимая умеренная связь бактерий *Corynebacterium durum* с показателем SDS ИМТ ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

Далее в описательном пилотном исследовании «случай-контроль» рассмотрены индивидуальные кишечные микробиомы подростков с разной массой тела, рожденных путем КС («случай»;  $n = 3$ ), и подростков, рожденных естественным путем («контроль»;  $n = 3$ ). Независимо от массы тела микробный пейзаж кишечника всех подростков, рожденных путем КС, не имел четкой структуры общего ядра и был разнородным, в отличие от подростков, рожденных естественным путем. Для подростков, рожденных путем КС, определено четыре уникальных фило типа: *Actinomadura* для подростка без ожирения и *Cardiobacterium*, *Sneathia*, *Balneimonas* для подростков с ожирением. На основании созданной модели метаболических путей микробиомов кишечника подростков (Рисунок 2) можно сделать вывод, что метаболические пути микробиомов кишечника пересекаются у всех трех



подростков, рожденных естественным путем. При этом метаболические пути кишечных бактерий трех подростков, рожденных с помощью КС, полностью автономны, уникальны и не имеют общих точек соприкосновения.

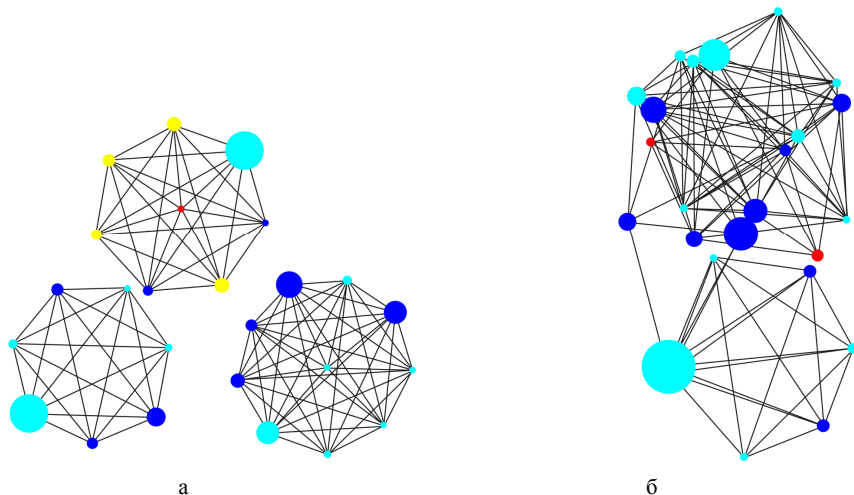


Рисунок 2 – Визуализация возможных метаболических путей 25 наиболее представленных филотипов кишечных микробиомов подростков: а – подростки, рожденные путем кесарева сечения; б – подростки, рожденные естественным путем (два подростка с ожирением держатся вместе, третий подросток с нормальным весом находится отдельно от первых двух); синим цветом обозначена фила Firmicutes, голубым – Bacteroidetes, желтым – Proteobacteria

Следующим шагом проведена сравнительная оценка особенностей кишечной микробиоты у подростков с разной массой тела и разной длительностью ГВ (менее и более четырех месяцев) (Рисунок 3). Установлен дисбиоз кишечной микробиоты подростков с ожирением и ГВ менее четырех месяцев за счет снижения относительной представленности филы Actinobacteria ( $p = 0,02$ ) и ее представителей – рода *Bifidobacterium* ( $p = 0,02$ ) и вида *Bifidobacterium adolescentis* ( $p = 0,01$ ), а также увеличения относительной представленности фило типа *Ruminococcaceae* UCG-014 ( $p = 0,01$ ). По данным корреляционного анализа обнаружены взаимосвязи между показателем ЛПВП, КА и бактериями рода *Bifidobacterium* ( $r = 0,49$  и  $r = -0,34$  соответственно;  $p < 0,05$ ) и ЛПВП и вида *Bifidobacterium adolescentis* для всей изучаемой популяции подростков ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ). Также установлено, что подростки с ожирением (вне зависимости от степени), находившиеся на ГВ менее четырех месяцев, имеют низкое число уникальных фило типов ( $p < 0,0001$ ). Выявлена отрицательная взаимосвязь средней силы между длительностью ГВ и относительной представленностью уникального фило типа *Streptococcus mutans* ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,05$ ).

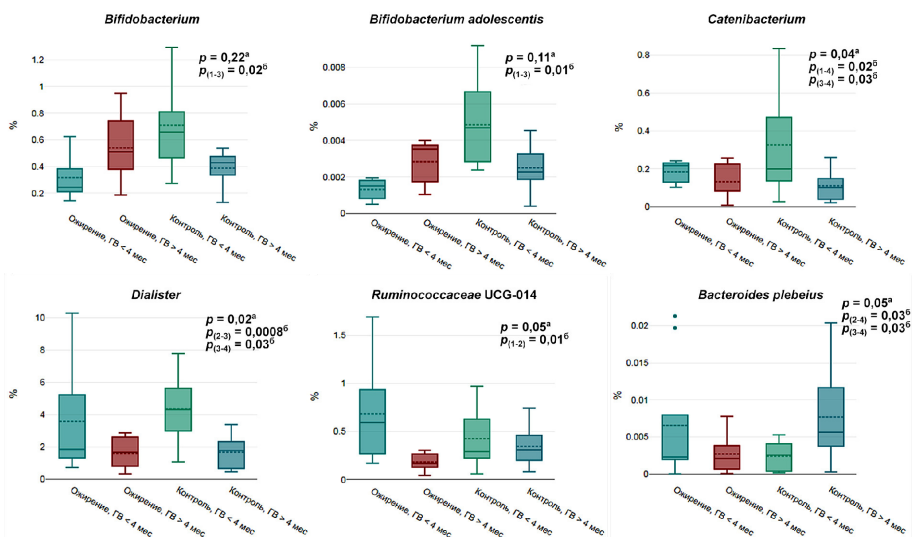


Рисунок 3 – Относительная представленность филотипов бактерий (%), статистически значимо различающихся у подростков основной и контрольной групп с разной длительностью грудного вскармливания, Me (25; 75). Сравнение проведено в четырех подгруппах с помощью критерия Краскела – Уоллиса (а) и апостериорного анализа критерия Манна – Уитни (б), где 1 подгруппа (ожирение, ГВ < 4 мес.) – подростки с ожирением и длительностью грудного вскармливания менее 4 месяцев; 2 подгруппа (ожирение, ГВ > 4 мес.) – подростки с ожирением и длительностью грудного вскармливания более 4 месяцев; 3 подгруппа (контроль, ГВ < 4 мес.) – подростки с нормальной массой тела и длительностью грудного вскармливания менее 4 месяцев; 4 подгруппа (контроль, ГВ > 4 мес.) – подростки с нормальной массой тела и длительностью грудного вскармливания более 4 месяцев. По оси ординат – относительная представленность бактерии в %, по оси абсцисс – исследуемые группы; пунктирная линия – среднее значение; сплошная линия – медиана с верхним и нижним квантилями.

У подростков с нормальной массой тела, находившихся на ГВ менее четырех месяцев, также имелись дисбиотические нарушения кишечной микробиоты за счет высокой представленности бактерий родов *Dialister* ( $p = 0,02$ ) и *Catenibacterium* ( $p = 0,04$ ). Закономерно, в корреляционном анализе была выявлена отрицательная связь *Dialister* и *Catenibacterium* с длительностью ГВ ( $r = -0,37$  и  $r = -0,34$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

У подростков с нормальной массой тела и ГВ более четырех месяцев установлена высокая относительная представленность бактерий вида *Bacteroides plebeius* ( $p = 0,03$ ),

что может свидетельствовать о значимости данной бактерии для здоровых подростков с достаточной продолжительностью ГВ.

Таким образом, по результатам второго этапа показано, что кишечная микробиота подростков с ожирением характеризуется дисбиозом, обнаружена взаимосвязь между снижением таксономического разнообразия кишечной микробиоты и увеличением инсулинорезистентности. Таксономический состав кишечной микробиоты подростков, рожденных путем КС, отличается уникальностью, а подростков с ожирением и короткой продолжительностью ГВ – дисбиозом.

По результатам исследования предложена схема профилактики ожирения у подростков в зависимости от длительности ГВ, способа родоразрешения и состава кишечной микробиоты (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Схема профилактики ожирения у подростков в зависимости от длительности грудного вскармливания, способа родоразрешения и состава кишечной микробиоты

## ВЫВОДЫ

1. Среди подростков с ожирением выявлена высокая доля рожденных с помощью кесарева сечения (20,0 %). Ожирение у подростков, рожденных с помощью кесарева сечения,

ассоциировано с наличием ожирения у матерей (55,4 %), поздним началом грудного вскармливания (прикладывание к груди позже первых суток – 51,9 % подростков), мужским полом (50,7 %), абдоминальным характером жиротложения (96,4 %) ( $p < 0,05$ ).

2. Подростки с ожирением имеют относительно высокое таксономическое разнообразие кишечной микробиоты (индекс Shannon), сходное с таковым у подростков с нормальной массой тела. При этом их кишечная микробиота характеризуется дисбиозом за счет увеличения относительной представленности бактерий рода *Anaerotruncus* и снижения представленности бактерий рода *Enterobacter* ( $p < 0,05$ ). Подростки с ожирением 3 степени имеют низкое число уникальных флотипов микробиоты кишечника ( $p < 0,0001$ ). С увеличением значений SDS ИМТ увеличивается представленность уникального флотипа *Corynebacterium durum* ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

3. У подростков вне зависимости от массы тела снижение таксономического разнообразия кишечной микробиоты (индексы альфа-разнообразия Shannon и Simpson) сопряжено с увеличением инсулинорезистентности (индекс HOMA-IR) ( $r = -0,43$  и  $r = -0,44$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

4. Таксономический состав кишечной микробиоты подростков, рожденных путем кесарева сечения, характеризуется уникальностью (уникальные флотипы *Actinomadura*, *Cardiobacterium*, *Snathia*, *Balneimonas*), а ее метаболические пути – автономностью. При этом метаболический и микробиомный профиль подростков, рожденных путем кесарева сечения, зависит в большей степени от способа родоразрешения, чем от массы тела.

5. Подростки с ожирением (вне зависимости от степени), находившиеся на грудном вскармливании менее четырех месяцев, имеют низкое число уникальных флотипов ( $p < 0,0001$ ). Короткая продолжительность грудного вскармливания ассоциирована с увеличением относительной представленности уникального флотипа *Streptococcus mutans* в их кишечной микробиоте ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ).

6. Короткая продолжительность грудного вскармливания связана с дисбиозом кишечной микробиоты как при ожирении, так и при нормальной массе тела: подростки с ожирением, находившиеся на грудном вскармливании менее четырех месяцев, имеют дисбиоз кишечной микробиоты за счет снижения относительной представленности флотипа *Actinobacteria* и ее представителей – рода *Bifidobacterium* и вида *Bifidobacterium adolescentis*, а также увеличения относительной представленности флотипа *Ruminococcaceae* UCG-014 ( $p < 0,05$ ); подростки с нормальной массой тела, находившиеся на грудном вскармливании менее четырех месяцев, имеют дисбиоз кишечной микробиоты за счет высокой представленности бактерий рода *Dialister* и *Catenibacterium* ( $p < 0,05$ ).

7. Подростки с нормальной массой тела и грудным вскармливанием более четырех месяцев имеют высокую относительную представленность бактерий вида *Bacteroides plebeius* ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для снижения числа оперативных родов не по медицинским показаниям – проведение профилактических бесед с будущими матерями, предпочитающими оперативные роды естественным; при необходимости – консультация с психологами.

2. С целью повышения приверженности матерей ГВ – проведение просветительских бесед с будущими матерями.

3. Введение полученных результатов в курс учебного процесса кафедры педиатрии, акушерства и гинекологии вузов в виде учебных циклов и курсов повышения квалификации.

4. Выделение детей, рожденных с помощью КС или с длительностью ГВ менее четырех месяцев, в группу риска развития дисбиоза кишечной микробиоты и формирования ожирения в подростковом возрасте. Включение в курс лечения ожирения пробиотиков, содержащих бифидобактерии, подросткам с ожирением, находившимся на ГВ менее четырех месяцев, для коррекции дисбиоза кишечной микробиоты.

5. При рождении ребенка с помощью КС рассмотреть возможность вагинального посева влагалищного отделяемого матери на кожу и ротовую полость младенца сразу после родов, что снизит риск формирования дисбиоза микробиоты кишечника ребенка.

6. Перспективное внедрение в практику: использование индекса инсулинорезистентности НОМА-IR для косвенной скрининговой оценки бактериального разнообразия кишечной микробиоты у подростков с разной массой тела; рассмотрение *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 микробных маркеров дисбиоза кишечной микробиоты при ожирении и длительности ГВ менее четырех месяцев; изучение потенциальной роли бактерий родов *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.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в научных журналах из перечня рецензируемых научных изданий

#### ВАК Минобрнауки РФ, RSCI, Scopus, Web of Science

1. **Новикова, Е. А.** Питание и кишечная микробиота при ожирении: региональные и этнические аспекты (обзор литературы) / **Е. А. Новикова**, Т. А. Баирова // *Acta biomedica scientifica*. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 19–25. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.3.

**(Scopus, RSCI. Категория K2)**

2. Composition and structure of gut microbiome in adolescents with obesity and different breastfeeding duration / N. L. Belkova, U. M. Nemchenko, A. V. Pogodina, A. I. Romanitsa, **E. A. Novikova**, L. V. Rychkova, S. I. Feranchuk // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2019. – Vol. 167, № 6. – P. 759–762. DOI: 10.1007/s10517-019-04617-7. **(Scopus, Web of Science)**

3. Features of gut microbiota composition at obese adolescents / L. Rychkova, **E. Novikova**, N. Belkova, A. Pogodina, A. Romanitsa, S. I. Feranchuk, T. Bairova // *Archives of Disease in Childhood*. – 2019. – Vol. 104, № S3. – P. A11. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.25. **(Scopus, Web of Science Q1)**

4. Positive correlation of serum alkaline phosphatase and serum alanine transaminase with the abundance-based indices of the microbiota in obese adolescents / L. Rychkova, **E. Novikova**, N. Belkova, A. Pogodina, A. Romanitsa, T. Bairova // *Archives of Disease in Childhood*. – 2019. – Vol. 104, № S3. – P. A116. DOI:10.1136/archdischild-2019-epa.270.

**(Scopus, Web of Science Q1)**

5. Dysbiosis in the gut microbiota of adolescents with obesity / **E. A. Novikova**, N. L. Belkova, A. V. Pogodina, A. I. Romanitsa, T. A. Bairova, L. V. Rychkova // *2020 Cognitive Sciences, Genomics and Bioinformatics (CSGB 2020): Proceedings*. – 2020. – P. 110–113. DOI: 10.1109/CSGB51356.2020.9214669. **(Ядро РИНЦ, Scopus)**

6. Gut microbiota shift in obese adolescents born by cesarean section / **E. A. Novikova**, N. L. Belkova, A. V. Pogodina, A. I. Romanitsa, E. S. Klimenko, U. M. Nemchenko, L. V. Rychkova // *International Journal of Biomedicine*. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 424–429. DOI: 10.21103/Article10(4)\_OA19. **(Scopus, Web of Science)**

7. Ожирение у подростков, рожденных путем кесарева сечения / **Е. А. Новикова**, Л. В. Рычкова, А. В. Погодина, Л. В. Зурбанова, Л. Н. Пигарева // *Вопросы детской диетологии*. – 2021. – Т. 19, № 6. – С. 33–40. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-6-33-40. **(Scopus)**

8. Features of the composition of bifidoflora in the intestinal microbiome of obese adolescents / U. M. Nemchenko, N. L. Belkova, A. V. Pogodina, A. I. Romanitsa, **E. A. Novikova**, E. S. Klimenko, E. V. Grigорова, E. A. Kungurtseva, L. V. Rychkova, K. O. Butakova // *Molecular*

Genetics, Microbiology and Virology. – 2021. – Vol. 36, № 3. – P. 144–151.  
DOI:10.17116/molgen20213903131. (**Scopus, Web of Science**)

9. Metasequencing of V3–V4 variable regions of the 16S rRNA gene of opportunistic microbiota and colon biocenosis in obese adolescents / E. V. Grigороva, N. L. Belkova, U. M. Nemchenko, E. S. Klimenko, A. V. Pogodina, A. I. Romanitsa, **E. A. Novikova**, L. V. Rychkova // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2021. – Vol. 170, № 3. – P. 321–325. DOI: 10.1007/s10517-021-05060-3. (**Scopus, Web of Science**)

10. Adolescents with obesity breastfed until four months age have high abundance of *Ruminococcaceae* bacteria in gut microbiota / **E. Novikova**, N. Belkova, A. Pogodina, A. Romanitsa, L. Rychkova // Journal of the Endocrine Society. – 2022. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. A599. DOI: 10.1210/jendso/bvac150.1242. (**Scopus Q2, Web of Science**)

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

COSI – Инициатива по эпиднадзору за детским ожирением (Childhood Obesity Surveillance Initiative)

HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности

IDF – Международная федерация диабета (International Diabetes Federation)

SDS – показатель стандартного отклонения (standard deviation score)

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГВ – грудное вскармливание

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

КА – коэффициент атерогенности

КС – кесарево сечение

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОБ – охват бедер

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

рРНК – рибосомная рибонуклеиновая кислота

---

Подписано в печать 05.10.2023. Бумага офсетная. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,0

Тираж 100 экз. Зак. № 039-23.

---

РИО ИНЦХТ

(Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37. E-mail: arleon58@gmail.com)