

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Малявской Светланы Ивановны на диссертационную работу Новиковой Евгении Анатольевны на тему: «Длительность грудного вскармливания, способ родоразрешения и дисбиоз кишечной микробиоты как факторы формирования подросткового ожирения», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия

**Актуальность темы исследования.** Ожирение является одной из самых серьезных проблем XXI века, характеризующейся ежегодным ростом заболеваемости и смертности. Среди детей и подростков Российской Федерации за последнее десятилетие также наблюдается резкое увеличение заболеваемости ожирением.

Достаточное грудное вскармливание и естественное родоразрешение служат протективными факторами развития ожирения, также за последние десятилетия в связи с развитием метагеномных технологий обнаружена значимая роль кишечной микробиоты в патогенезе ожирения. В свою очередь, на становление кишечной микробиоты в раннем возрасте влияет множество факторов, среди которых короткое грудное вскармливание и кесарево сечение считаются одними из ключевых. Влияние дисбиоза кишечной микробиоты на развитие ожирения у детей раннего возраста активно изучается. Ввиду немногочисленности и противоречивости данных остается неясным возможность сохранения значимости длительности грудного вскармливания и родоразрешения путем кесарева сечения для формирования дисбиотичной кишечной микробиоты в более позднем подростковом периоде, являющемся критическим периодом жизни человека.

В связи с вышеизложенным, цель диссертационной работы Новиковой Е.А., направленная на определение роли длительности грудного вскармливания и способа родоразрешения в становлении кишечной микробиоты и формировании ожирения у подростков, является актуальной и прорывной в своем роде. Задачи логически связаны с обозначенной целью, последовательны, конкретны и, в случае их решения, несомненно, обеспечат её достижение.

**Новизна исследования.** В проведенном диссертационном исследовании автор демонстрирует особенности ожирения у подростков, рожденных путем кесарева сечения и имеющих разную длительность грудного вскармливания. 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.

С помощью молекулярно-генетических исследований впервые в России охарактеризован таксономический состав кишечной микробиоты подростков с разной массой тела, а также установлено значимое влияние родоразрешения путем кесарева сечения и короткой продолжительности грудного вскармливания (менее четырех месяцев) на кишечную микробиоту подростков с ожирением.

Для подростков с ожирением вне зависимости от его тяжести впервые определен дисбиоз кишечной микробиоты за счет бактерий рода *Anaerotruncus* и *Enterobacter*. Помимо этого, у подростков с ожирением 3 степени определено снижение числа уникальных флотипов, и определена прямая взаимосвязь показателя SDS ИМТ и относительной представленности уникального флотипа *Corynebacterium durum*. Также вне зависимости от массы тела определена обратная взаимосвязь индекса инсулинорезистентности HOMA-IR и индексов таксономического разнообразия кишечной микробиоты Shannon и Simpson.

Автором показана уникальность состава кишечной микробиоты подростков, рожденных путем кесарева сечения за счет уникальных флотипов *Actinomadura*, *Cardiobacterium*, *Snathia*, *Balneimonas*, и наглядно продемонстрирована автономность метаболических путей, которая в большой степени зависит от родоразрешения, чем от массы тела.

Новикова Е.А. указывает на значимость короткой продолжительности грудного вскармливания на формирование дисбиоза кишечной микробиоты у подростков с ожирением (снижение бифидобактерий и увеличение *Ruminococcaceae* UCG-014), а также с нормальной массой тела (за счет увеличения представленности бактерий родов *Dialister* и *Catenibacterium*). Впервые установлена обратная взаимосвязь длительности грудного вскармливания и уникального флотипа *Streptococcus mutans*. В свою очередь, для подростков с грудным вскармливанием более четырех месяцев установлена высокая относительная представленность бактерий вида *Bacteroides plebeius*, который может быть рассмотрен в перспективе как маркер здоровой кишечной микробиоты.

Полученные Новиковой Е.А. новые данные позволили обосновать схему профилактики ожирения у подростков в зависимости от длительности грудного вскармливания, способа родоразрешения и состава кишечной микробиоты, которая имеет практическое применение и может быть внедрена к рутинную практику.

Выводы исследования сформулированы корректно и полностью основаны на полученных в ходе работы результатах.

**Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертационной работы.** Полученные результаты вносят вклад в выявление ранних факторов риска формирования ожирения у подростков. Предложенные Новиковой Е.А. схема профилактики ожирения у подростков с учетом длительности грудного вскармливания, способа родоразрешения и состава кишечной микробиоты, а также предложенные практические

рекомендации могут быть использованы в работе врачей первичного звена здравоохранения и в работе специализированных отделений больниц, где проводится диагностика и лечение детей с ожирением.

Результаты исследования расширяют представления о составе микробиоты кишечника жителей Российской Федерации в популяции подростков с ожирением. Требуют дальнейших научных разработок и имеют перспективы внедрения в практику: использование индекса инсулинорезистентности НОМА-IR для косвенной скрининговой оценки бактериального разнообразия кишечной микробиоты у подростков с разной массой тела; рассмотрение выявленных значимых и уникальных флотипов в качестве микробных маркеров дисбиоза микробиоты подростков при ожирении, в том числе учитывая особенности микробиоты при короткой продолжительности грудного вскармливания и родоразрешении с помощью кесарева сечения; рассмотрение бактерий вида *Bacteroides plebeius* в качестве маркера нормобиоты у подростков и кандидата для создания нового пробиотического препарата с целью коррекции дисбиоза кишечной микробиоты; рассмотрение возможности вагинального посева влагалищного отделяемого матери на кожу и ротовую полость младенца сразу после родов.

**Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Достоверность диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений – 393 подростков с ожирением на первом этапе исследования и 43 подростка на втором этапе (18 человек – контроль) в возрасте 10–17 лет. Используются современные клиничко-лабораторные методы исследования, которые соответствуют заявленным в работе целям и задачам, информативны и современны. Клиничко-анамнестические методы состояли из оценки физического развития; анамнеза жизни и болезни, а также генеалогического анамнеза до третьего поколения, включая пробанда. Лабораторные методы включили биохимическое и иммуноферментное исследование крови и метагеномное секвенирование ампликонов V3–V4

вариабельных участков гена 16S рPHK кишечной микробиоты. Обработку результатов метасеквенирования ампликонов проводили с использованием программного обеспечения «FLASH». Использование современных статистических методов обработки результатов исследования позволило сформулировать достоверные выводы, теоретические положения и практические рекомендации.

Диссертантом представлены результаты исследования в 10 публикациях, которые изданы в научных журналах из перечня ВАК Минобразования и науки РФ, RSCI и в научных журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science. Также результаты обсуждены на отечественных и мировых педиатрических конгрессах, отмечены научным медицинским сообществом на многочисленных конкурсах. Все опубликованные автором научные работы в достаточной мере отражают основные положения и полученные результаты.

#### **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, описания материалов и методов исследования, двух глав 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.

Во «Введении» автор излагает актуальность темы исследования и указывает на то, что способ родоразрешения и длительность грудного вскармливания наряду с особенностями кишечной микробиоты как факторами риска ожирения раннего постнатального периода изучаются преимущественно в популяциях детей грудного и раннего детского возраста,

в то же время научные работы о возможности сохранения влияния данных факторов вплоть до подросткового возраста единичны.

Основываясь на вышеизложенном, автор ставит цель – определить роль длительности грудного вскармливания и способа родоразрешения в становлении кишечной микробиоты и формировании ожирения у подростков для оптимизации подходов к ранней профилактике. Цель достаточно конкретна и полностью соответствует обозначенной теме диссертационной работы, а поэтапное решение поставленных задач позволяет логически ее раскрыть. Приведенные в этом разделе «положения, выносимые на защиту» корректны, основаны на анализе полученных результатов и не дублируют выводы исследования.

Глава «Обзор литературы» сообщает о современных представлениях о роли факторов грудного вскармливания, способа родоразрешения и кишечной микробиоты в развитии подросткового ожирения.

Обзор литературы написан последовательно и логично, все использованные идеи, гипотезы и факты подтверждены ссылками на первоисточники. Список литературы составлен грамотно и указывает на большой объем проработанной отечественной и зарубежной научной литературы.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны материалы и методы диссертационного исследования. Наглядно в виде схемы представлен дизайн исследования, описана методология поиска литературы, расписаны методы исследования.

Собственным результатам исследования и их обсуждению посвящены третья и четвертая главы. В третьей главе представлены результаты первого этапа исследования, которые демонстрируют клинико-anamnestические особенности подростков с ожирением, родившихся с помощью кесарева сечения, а также подростков, находившихся с рождения на искусственном вскармливании.

Четвертая глава посвящена второму этапу исследования, в ходе которого выявлен дисбиоз кишечной микробиоты у подростков с ожирением и подростков с длительностью грудного вскармливания менее четырех месяцев по сравнению с контрольной группой. В п.4 практических рекомендаций автор предлагает выделить детей, рожденных с помощью кесарева сечения, в группу риска развития дисбиоза кишечной микробиоты и формирования ожирения в подростковом возрасте, однако давать такие рекомендации, основываясь на выборке из трех человек, необоснованно.

Полученные результаты Новикова Е.А. резюмирует в разделе «Заключение» и приводит схему профилактики ожирения у подростков в зависимости от длительности грудного вскармливания, способа родоразрешения и состава кишечной микробиоты.

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности: 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), конкретно в пунктах 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» и 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». Следует отметить, что автором некорректно указаны в тексте диссертации пункты паспорта специальности, которым соответствует проведенное диссертационное исследование (п.2, п.4, п.6).

Диссертационная работа Новиковой Е.А. выполнена на материале собственных исследований, и личный вклад автора заключался в получении исходных данных, их статистической обработке и интерпретации с

изложением в виде научных положений и выводов диссертации, публикаций в журналах, конкурсных заявок и научных докладов.

Автореферат составлен в соответствии с рекомендациями ГОСТ Р.7.0.11-2911, отражает основные положения диссертации. В нем приведены основные результаты и выводы исследования, практические рекомендации, представлен список опубликованных работ по теме диссертации.

Замечания, возникшие в процессе рецензирования работы, не носят принципиального характера.

Вопросы для дискуссии:

1. Почему на первом этапе исследования вы изучали особенности ожирения у подростков именно в эти пять периодов грудного вскармливания?
2. В исследованиях ряд авторов отмечает низкое разнообразие кишечной микробиоты при ожирении, однако в вашем диссертационном исследовании подростки с ожирением и нормальной массой тела имели схожее альфа-разнообразие кишечной микробиоты. Чем вы можете это объяснить? Может ли это свидетельствовать о здоровом состоянии кишечной микробиоты подростков с ожирением?

## **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 завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научных задач для оптимизации подходов к ранней профилактике ожирения у подростков.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований, 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 паспорту специальности: 3.1.21. Педиатрия и требованиям пунктов 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 с изменениями от 28.03.2023 г., № 415), а ее автор заслуживает присуждения 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 при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск, ул. Тимирязева 16).

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО СГМУ  
(г. Архангельск) Минздрава России

  
Малявская Светлана Ивановна

21.11.2023

Подпись д.м.н., профессора Малявской С.А. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России  
к.м.н., доцент

  
Бондаренко Е.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России

Адрес: 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51; телефон 8-8182-28-57-91;  
адрес электронной почты [info@nsmu.ru](mailto:info@nsmu.ru); сетевой адрес (URL) официального сайта в сети «Интернет» <http://www.nsmu.ru>