

Минздрав России

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050
Телефон (3822) 53 04 23;
Факс (3822) 53 33 09
e-mail: office@ssmu.ru
<http://www.ssmu.ru>

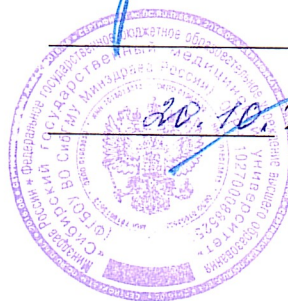
ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251
ИНН 7018013613 КПП 701701001

№ _____
На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Ректор
д-р мед. наук, доцент

Е.С. Куликов



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы **Новиковой Евгении Анатольевны** на тему: **«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

Актуальность исследования

Всемирная организация здравоохранения рассматривает ожирение как глобальную эпидемию, охватывающую миллионы людей. За последние годы в России отмечен рост заболеваемости ожирением среди детей и подростков. Согласно концепции первых 1000 дней жизни, факторы риска развития ожирения, заложенные в период младенчества и раннего детства, без профилактической коррекции будут предрасполагать к формированию ожирения в подростковом возрасте.

Усиленное внимание специалистов здравоохранения к критическим периодам формирования ожирения, учет всех патогенетических звеньев позволят проводить наиболее полную профилактику ожирения у подростков. В профилактике ожирения у подростков специалисты уделяют большое внимание способу родоразрешения и характеру вскармливания после рождения. Современные исследования свидетельствуют о возможности сохранения влияния родоразрешения с помощью кесарева сечения и короткой продолжительности грудного вскармливания на формирование ожирения у подростков, при этом клинико-метаболические особенности

ожирения при разном способе родоразрешения и длительности грудного вскармливания у подростков изучены недостаточно.

Новым звеном в патогенезе ожирения за последние десятилетия в связи с развитием технологий секвенирования нового поколения выступила кишечная микробиота. В ряде исследований зарубежными авторами показано, что родоразрешение путем кесарева сечения, а также ранняя отмена грудного вскармливания приводят к изменению состава и структуры кишечного микробиома, формируя дисбиоз, а в дальнейшем ожирение у детей раннего возраста. Между тем, сохранение обесогенного влияния оперативного способа родов, так же, как и короткой продолжительности грудного вскармливания на состав кишечной микробиоты у подростков, практически не изучено.

Основываясь на изложенном, диссертационное исследование, Новиковой Е.А., направленное на поиск новых методов для ранней профилактики ожирения среди подростков, является актуальным и представляет значительный практический интерес.

Связь работы с планами соответствующих отраслей наук

Диссертационная работа Новиковой Е.А. проведена 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.).

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и значимость практических рекомендаций

В проведенном диссертационном исследовании автором впервые в Российской Федерации продемонстрировано, что способ родоразрешения путем кесарева сечения и длительность грудного вскармливания менее четырех месяцев способствуют дисбиозу кишечной микробиоты у подростков с ожирением.

Для подростков с ожирением вне зависимости от его тяжести впервые определен дисбиоз кишечной микробиоты за счет бактерий рода *Anaerotruncus* и *Enterobacter* (увеличение и снижение относительной представленности соответственно). Для подростков с ожирением, находившихся на грудном вскармливании менее четырех месяцев, впервые определен дисбиоз кишечной микробиоты за счет значимого снижения фило *Actinobacteria* и ее представителей – бактерий рода *Bifidobacterium* и вида *Bifidobacterium adolescentis* – а также увеличения относительной представленности фило типа *Ruminococcaceae* UCG-014. У подростков, рожденных путем кесарева сечения,

показана уникальность таксономического состава кишечной микробиоты и автономность метаболических путей.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертационной работы

Полученные результаты вносят вклад в выявление ранних факторов риска формирования ожирения у подростков, расширяют представления о составе микробиоты кишечника жителей Российской Федерации в популяции подростков с ожирением.

Результаты исследования легли в основу предложенной автором схемы профилактики ожирения у подростков в зависимости от длительности грудного вскармливания, способа родоразрешения и состава кишечной микробиоты, которая может быть применена в клинической практике врача-педиатра первичного звена здравоохранения. Автором предложены практические рекомендации, которые направлены на профилактику дисбиоза микробиоты кишечника за счет повышения приверженности матерей грудному вскармливанию и естественному родоразрешению. Для коррекции дисбиоза кишечной микробиоты подросткам с ожирением, находившимся на ГВ менее четырех месяцев, рекомендовано включение в терапию ожирения курса пробиотиков, содержащих бифидобактерии.

Значимым для науки является дальнейшее изучение бактерий фило типов *Anaerotruncus*, *Enterobacter*, *Dialister*, *Catenibacterium*, *Ruminococcaceae* UCG-014, а также уникальных фило типов *Corynebacterium durum*, *Streptococcus mutans*, которые могут быть микробными маркерами кишечного дисбиоза при ожирении. Помимо этого, необходимо дальнейшее изучение бактерий вида *Bacteroides plebeius* в контексте маркера нормобиоты у подростков. Также автором показана важность индекса инсулинорезистентности НОМА-IR для кишечной микробиоты, который может быть использован для скрининга дисбиоза микробиоты. Перспективным для внедрения в практику представляется использование 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 научных положений, выводов и рекомендаций подтверждена достаточным количеством наблюдений: на первом этапе -- 393 подростка с ожирением (10–17 лет), и 43 подростка того же возраста на втором этапе. 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»). Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США).

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 мировые данные о роли факторов грудного вскармливания, способа родоразрешения и кишечной микробиоты в развитии 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 главе «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.

Результатам отведено две следующие главы. В третьей главе представлены результаты изучения особенностей ожирения у подростков с учетом способа родоразрешения и длительности грудного вскармливания. Подростки с ожирением, рожденные с помощью кесарева сечения, имеют отягощенный генеалогический анамнез по ожирению со стороны матери, абдоминальный характер жировоголожения, поздно прикладываются к груди, среди них чаще встречаются мальчики. Далее автор приводит клинико-анамнестические особенности ожирения в пяти разных периодах грудного вскармливания. В четвертой главе с помощью метагеномного

секвенирования установлен дисбиоз кишечной микробиоты подростков с ожирением и разным способом родоразрешения и разной длительностью грудного вскармливания.

В заключении проведено обобщение данных исследования, автор делает выводы и дает практические рекомендации.

Соответствие содержания диссертации 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».

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Автор изложил основные положения и результаты в 10 печатных работах, изданных в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а также в научных журналах, индексируемых в международных базах данных и системах цитирования Scopus и Web of Science. Материалы диссертации неоднократно представлены и обсуждены в России и за рубежом на крупных международных конференциях, таких как Конгресс педиатров России, Конгресс Международного эндокринологического общества «ENDO», Европейский конгресс педиатров «Europaediatrics», Конгресс Международной педиатрической ассоциации «IPA».

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен в соответствии с рекомендациями ГОСТ Р.7.0.11-291, отражает основные положения диссертации. Автореферат диссертации логично структурирован, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы, представлен список опубликованных работ по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют диссертации, ее основным положениям, научной новизне, выводам и практическим рекомендациям.

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.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

В ходе ознакомления с диссертационной работой к автору возникли вопросы:

1. Какую роль, на ваш взгляд, играют уникальные филоотипы кишечной микробиоты в патогенезе ожирения?
2. Согласно данным литературы, относительная представленность в кишечной микробиоте бактерии рода *Akkermansia* при ожирении меньше, чем у здоровых людей. Подтверждает ли это полученные вами результаты?

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, которая предлагает решение важной научной задачи 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, предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, протокол №4 от 20.10.2023 года и кафедры факультетской педиатрии лечебного факультета № 71 (304) от 20.10.2023 ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, и направляется в диссертационный совет 24.1.187.01 на базе ФГБНУ «Научный центр проблем

здоровья семьи и репродукции человека» (664003 г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

Дата 20.10.2023

Заведующий кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,
д-р мед.наук, профессор

Самойлова Ю.Г.

Заведующий кафедрой факультетской
педиатрии лечебного факультета
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России
д-р мед.наук, доцент

Федорова О.С.

Данные об авторе отзыва: Самойлова Юлия Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, +7(3822)530127, адрес электронной почты: samoilova_yg@ssmu.ru.

Подписи заведующего кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации д.м.н., профессора Самойловой Ю.Г. и заведующего кафедрой факультетской педиатрии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации д.м.н., доцента Федоровой О.С. заверяю

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России



Окороков А.О.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. Тел.: 8(3822)909-823, email: rector@ssmu.ru.