

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

На правах рукописи

Новикова Евгения Анатольевна

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

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН

Рычкова Любовь Владимировна

ИРКУТСК – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ФАКТОРОВ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, СПОСОБА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ПОДРОСТКОВОГО ОЖИРЕНИЯ	14
1.1 Ожирение у подростков как глобальная проблема.....	14
1.2 Длительность грудного вскармливания как фактор, влияющий на формирование ожирения.....	18
1.3 Способ родоразрешения как фактор, влияющий на формирование ожирения	21
1.4 Кишечная микробиота и ее вклад в развитие ожирения	24
1.5 Способ родоразрешения и длительность грудного вскармливания как факторы, предрасполагающие к дисбиозу кишечной микробиоты	33
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Дизайн и объекты исследования	39
2.2 Методология поиска.....	42
2.3 Методы исследования	43
2.3.1 Клинико-anamnestические методы	43
2.3.2 Лабораторные методы	45
2.3.3 Метагеномное секвенирование ампликонов V3-V4 переменных участков гена 16S рРНК кишечной микробиоты.....	48
2.3.4 Методы статистической обработки	50
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ОЖИРЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ С УЧЕТОМ СПОСОБА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ	52
3.1 Общая характеристика подростков.....	52
3.2 Оценка клинических и лабораторных характеристик у подростков с ожирением, рожденных с помощью кесарева сечения	52
3.3 Оценка клинических и лабораторных характеристик у подростков с ожирением и разной длительностью грудного вскармливания	68
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ	84

4.1 Сравнительный анализ кишечной микробиоты у подростков с разной массой тела	84
4.2 Описание индивидуальных кишечных микробиомов подростков с разной массой тела, рожденных путем кесарева сечения	114
4.3 Сравнительный и корреляционный анализ кишечной микробиоты у подростков с разной массой тела и разной длительностью грудного вскармливания	122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	138
ВЫВОДЫ.....	143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	149
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	182

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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., 2016; Taveras E.M., 2016; Pietrobelli A., 2017]. В 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., 2016; Pietrobelli A., 2017]. Так, по данным экспертов Европейской инициативы ВОЗ по эпиднадзору за детским ожирением (Childhood Obesity Surveillance Initiative, COSI), дети в возрасте 6-9 лет, находившиеся на грудном вскармливании (ГВ) менее шести месяцев, находятся в группе высокого риска развития ожирения. При этом каждый дополнительный месяц вскармливания снижает вероятность развития избыточной массы тела в детском возрасте на 4% [Рычкова Л.В., 2018; Forbes J.D., 2018; Rito A.I., 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., 2020; Qiao J., 2020; Sitarik A.R., 2020]. Стоит подчеркнуть, многие исследования показывают возможность сохранения негативного обесогенного влияния родоразрешения с помощью КС и короткой продолжительности ГВ вплоть до подросткового возраста [Gillman M.W., 2001; Ахмедова Р.М., 2015; Kuhle S., 2015; Portela D.S., 2015; Рычкова Л.В., 2017 и 2018; Byrne M.L., 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.

За последние десятилетия в связи с развитием технологий секвенирования нового поколения микробиоту кишечника рассматривают как один из основных ранних факторов риска развития ожирения [Ley R.E., 2005; Turnbaugh P.J., 2006]. В первый год жизни ребенка кишечная микробиота наиболее чувствительна к воздействию внешних факторов, и, как следствие этого, способ родоразрешения и длительность ГВ могут существенно влиять на формирование здоровой кишечной микробиоты [Turnbaugh P.J., 2006; Николаева И.В., 2011; Федотова Г.В., 2022; Ма Х., 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 [Ишполитова Л.И., 2010; Madan J.C., 2016; Forbes J.D., 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 и имеет огромное значение [Cioffi S.C., 2018].

Это важно, поскольку, ожирение, наблюдавшееся в подростковом периоде, как правило, прогрессирует во взрослом возрасте, приводя к ранней

инвалидизации за счет развития хронических заболеваний и увеличению уровня общей смертности.

Таким образом, на сегодняшний день проблема подросткового ожирения является глобальной и имеет корни, глубоко уходящие в период младенчества и раннего детства. Необходимо тщательное изучение значимости факторов, предрасполагающих к развитию ожирения в подростковом возрасте, с целью создания комплексных программ профилактики данной патологии.

Степень разработанности темы исследования

В ходе анализа литературных источников показан экспоненциальный рост интереса к теме взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты за последние годы. Большинство исследований по определению связи между кишечной микробиотой и ожирением проводится либо в эксперименте, либо среди взрослой популяции, либо в период раннего детства [Ley R.E., 2005; Turnbaugh P.J., 2006; Barros F.C., 2012; Бокова Т.А., 2014; Hollister E.B., 2015; Madan J.C., 2016; Каштанова Д.А., 2018; Forbes J.D., 2018; Tyakht A.V., 2018; Фоминых Ю.А., 2019; Rito A.I., 2019].

Способ родоразрешения и длительность ГВ наряду с особенностями кишечной микробиоты как факторами риска ожирения раннего постнатального периода также изучаются преимущественно в популяциях детей грудного и раннего детского возраста [Ипполитова Л.И., 2010; Madan J.C., 2016; Forbes J.D., 2018; Шайхиева Г.С., 2019]. Исследования возможности сохранения влияния данных факторов вплоть до подросткового возраста единичны [Cioffi C.C., 2018].

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 рода *Anaerotruncus* и *Enterobacter*. Впервые у подростков с ожирением 3 степени определено снижение числа уникальных фило типов и определена прямая взаимосвязь относительной представленности уникального фило типа *Corynebacterium durum* и показателя стандартного отклонения индекса массы тела (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 флотипы *Actinomadura*, *Cardiobacterium*, *Snathia*, *Balneimonas*) и автономностью метаболических путей, и в большой степени зависит 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 флотипа *Ruminococcaceae* UCG-014; определено снижение числа уникальных флотипов. Впервые установлена обратная взаимосвязь длительности грудного вскармливания и уникального флотипа *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 клиничко-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, 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

На базе педиатрического отделения Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск в течение 2016 - 2018 гг. проведено двухэтапное исследование. На первом этапе проведено сплошное ретроспективное одномоментное исследование, в ходе которого методом сплошной выборки в соответствии с критериями включения отобрано 393 истории болезни подростков 10-17 лет с ожирением ($SDS\ IMT \geq 2$). Для изучения факторов ГВ и способа родоразрешения у подростков с ожирением проведен отдельный сравнительный анализ: для пяти групп, разделенных по длительности ГВ от 0 до 12 и более месяцев; и для двух групп естественных родов и родов путем КС. На втором этапе с целью оценки взаимосвязи длительности ГВ, способа родоразрешения и кишечной микробиоты подростков с ожирением проспективно набрана основная группа – подростки с ожирением ($n = 18$) и контрольная группа – подростки с нормальной массой тела ($n = 22$). В зависимости от длительности ГВ данные группы были разделены на две подгруппы: с продолжительностью ГВ менее и более четырех месяцев. Отдельно в описательном исследовании, проведенном по принципу «случай-контроль», рассматривались подростки с ожирением, рожденные с помощью КС.

Исследуемые клинико-лабораторные показатели сравнивались с учетом возраста, пола подростка, массы тела. Метагеномное секвенирование ампликонов V3-V4 переменных районов гена 16S рНК кишечной микробиоты проведено на платформе «Illumina». Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 6.0». Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

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 флотипов 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 «Europaediatrics – 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).

Соответствие работы паспорту специальности

Положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки). Результаты исследования соответствуют формуле специальности «Область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней», п.2 «Вскармливание и питание здоровых и больных детей. Рахит, расстройства пищеварения и питания», п.4 «Обмен веществ у детей. Микронутриентная недостаточность» и п.6 «Внутренние болезни у детей».

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ФАКТОРОВ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, СПОСОБА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ПОДРОСТКОВОГО ОЖИРЕНИЯ

1.1 Ожирение у подростков как глобальная проблема

Ожирение – это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [Андрианова Е.А., 2014]. С учетом рекомендаций ВОЗ, ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет диагностируется при SDS ИМТ $\geq 2,0$, избыточная масса тела при $+1,0$ до $+2,0$ SDS ИМТ. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах $\pm 1,0$ SDS ИМТ [Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков, 2020].

Ожирение является многофакторным заболеванием, которое может быть вызвано генетическими, психологическими причинами, образом жизни, измененным метаболизмом и нарушением энергетического баланса, и поэтому имеет длительное многокомпонентное лечение [Загоруйко М.В., 2010].

Высокая распространенность, быстрые темпы роста, тяжелые осложнения, ведущие к ухудшению качества жизни, делают ожирение одной из самых серьезных проблем здравоохранения начала 21 века [ВОЗ, 2002]. По данным ВОЗ с 1975 по 2016 гг. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое. В 2016 году 39% взрослых старше 18 лет имели избыточный вес и около 13% страдали ожирением [ВОЗ, Ожирение и избыточный вес]. Показатели распространенности ожирения в разных странах широко варьируют. На Рисунке 1 представлена распространенность ожирения по странам. Наибольшие показатели распространенности ожирения зарегистрированы в США (36,2%), Саудовской Аравии (35,4%), Турции (32,1%), Новой Зеландии (30,8%), Аргентине (28,3%), Чили (28%), Мексике (28,9%); минимальные – в Японии (4,3%), Южной Корее (4,7%) и Индии (3,9%).



Рисунок 1 – Распространенность ожирения среди взрослых (ИМТ ≥ 30 кг/м²)

Примечание: визуализация «World Obesity.Global Obesity Observatory» по данным ВОЗ на 2016 г.

По данным ВОЗ распространенность ожирения в России больше, чем в среднем по миру и составляет 23,1% (Рисунок 1). Как и во всем мире в России наблюдается восходящий тренд заболеваемости взрослого населения ожирением: с 2010 по 2020 гг. показатель увеличился почти в два раза – с 160,0 до 253,9 (на 100 тысяч населения) [Заболеваемость всего населения России, 2020; Здравоохранение в России, 2021].

Распространенность детского и подросткового ожирения представляет серьезную проблему, поскольку она превышает взрослые показатели. По данным ВОЗ с 1975 по 2016 гг. число детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет, имеющих ожирение и избыточную массу тела, резко возросло с 4% до 18% [ВОЗ, Ожирение и избыточный вес]. В России среди детей и подростков также наблюдается резкое увеличение заболеваемости ожирением (Рисунок 2).

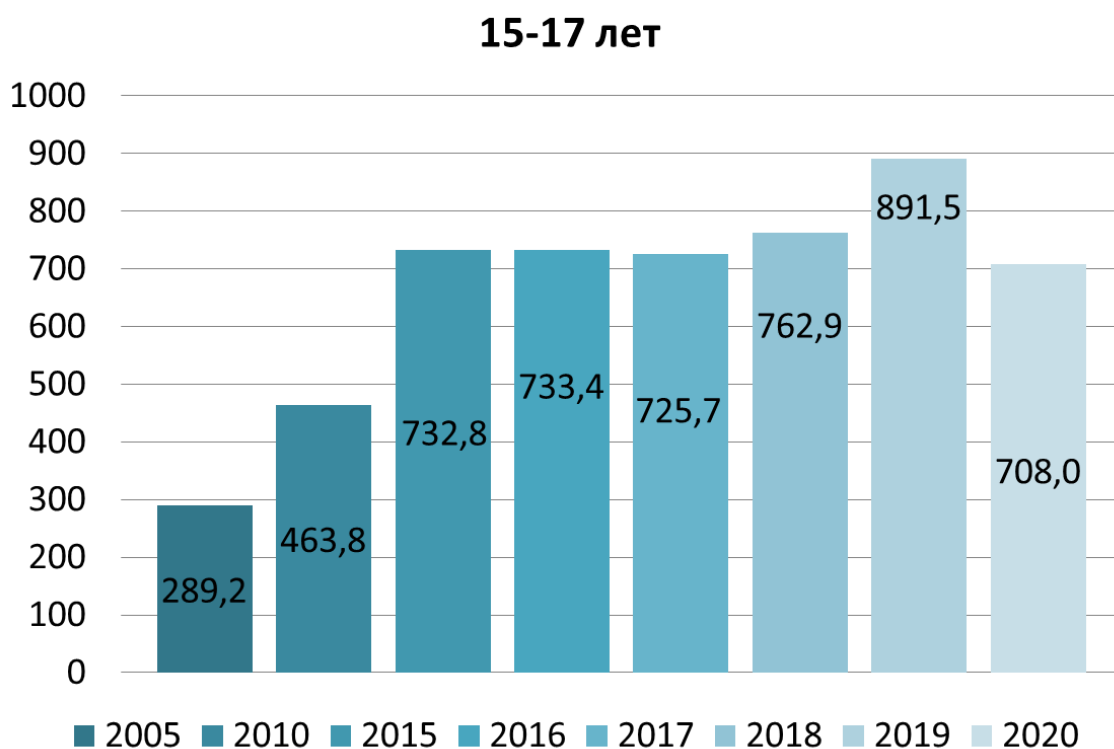
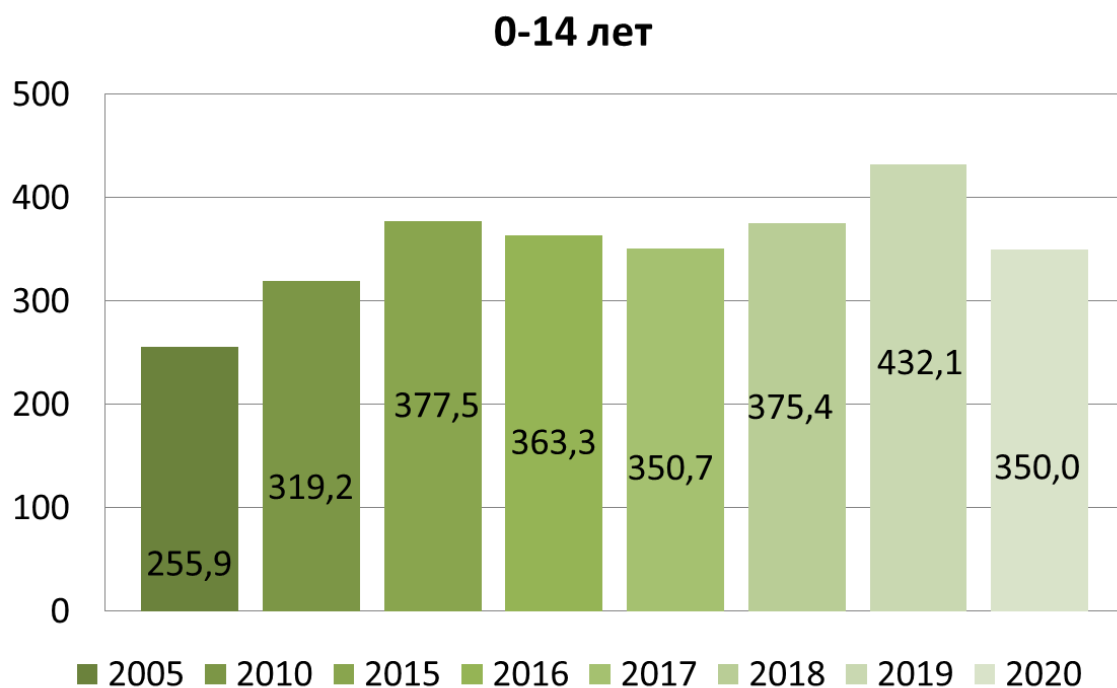


Рисунок 2 – Заболеваемости ожирением среди детей и подростков 0-17 лет (на 100 тысяч населения) [Здравоохранение в России, 2019 и 2021]

Примечание: по оси ординат – количество заболевших (абсолютные значения), по оси абсцисс – заболеваемость по годам.

С 2005 по 2020 гг. у детей до 14 лет заболеваемость выросла с 255,9 до 350,0 (на 100 тысяч населения), а у подростков в возрасте 15-17 лет – с 289,2 до 708,0, то есть в 1,4 и 2,4 раза соответственно [Заболеваемость всего населения России 2020 и 2021].

Улучшение ситуации с пандемией ожирения происходит медленно, и успех непостоянен. В 2016 году для решения проблемы детского и подросткового ожирения генеральный директор ВОЗ Маргарет Чен основала Комиссию по ликвидации детского ожирения, в которую вошли 15 ведущих специалистов данной области. Специалистами Комиссии были определены ключевые периоды жизни ребенка, на которые должны быть направлены усилия по профилактике ожирения: период до зачатия и внутриутробный период; период грудного (до 12 месяцев) и раннего детского возраста (до пяти лет); период позднего детского (5-9 лет) и подросткового возраста (10-17 лет) [ВОЗ, Доклад комиссии по ликвидации детского ожирения, 2016]. Кроме того, была определена концепция первых 1000 дней жизни как исключительном периоде онтогенеза человека, который определяет состояние здоровья на все оставшиеся годы [Blake-Lamb T.L., 2016; Taveras E.M., 2016]. Исследования в этой области свидетельствуют о том, что первые 1000 дней жизни имеют влияние на развитие избыточной массы тела/ожирения в более позднем возрасте [Pietrobelli A., 2017]. Из этого следует, что факторы риска развития ожирения, заложенные в раннем неонатальном, грудном периоде и периоде раннего детства, без профилактической коррекции будут предрасполагать к формированию ожирения в подростковом и взрослом возрасте.

Подростковый период является критическим периодом жизни человека, так как происходит перестройка нейро-эндокринной системы, связанная с половым созреванием. Как правило, ожирение, наблюдавшееся в подростковом периоде, прогрессирует во взрослом возрасте, приводя к ранней инвалидизации за счет развития хронических заболеваний и увеличения уровня общей смертности [Загоруйко М.В., 2010; ВОЗ, Доклад комиссии по ликвидации детского ожирения, 2016; Llewellyn A., 2016]. Высокая масса тела является одним из основных

факторов риска сахарного диабета, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, которые входят в десятку основных причин смерти среди взрослого населения [ВОЗ, 10 ведущих причин смерти в мире].

Усиленное внимание специалистов здравоохранения к критическим периодам формирования ожирения, учет всех патогенетических звеньев позволят проводить наиболее полную профилактику формирования ожирения у подростков. При профилактике детского и подросткового ожирения исследователи и специалисты здравоохранения уделяют большое внимание способу родоразрешения и характеру вскармливания после рождения [Ахмедова Р.М., 2015; Mamei С., 2016; Pietrobelli А., 2017]. Новым звеном в патогенезе ожирения за последние десятилетия в связи с развитием технологий секвенирования нового поколения выступила кишечная микробиота [Ley R.E., 2005; Turnbaugh P.J., 2006]. В первый год жизни ребенка кишечная микробиота наиболее чувствительна к воздействию внешних факторов, и, как следствие этого, способ родоразрешения и длительность ГВ могут существенно влиять на формирование здоровой кишечной микробиоты [Федотова Г.В., 2022; Ма Х., 2023]. Исследования показывают, что родоразрешение путем КС, а также непродолжительное ГВ существенно меняют состав и структуру кишечного микробиоценоза, что в дальнейшем может способствовать развитию ожирения [Forbes J.D., 2018; Федотова Г.В., 2022].

1.2 Длительность грудного вскармливания как фактор, влияющий на формирование ожирения

ГВ является физиологически адекватным питанием новорожденного и грудного ребенка, т.к. материнское молоко имеет все составляющие, необходимые для нормального роста и развития ребенка в этот период: питательные вещества, гормоны и биологически активные вещества, макро- и микроэлементы, витамины и ферменты [Пустотина О.А., 2019; Чувакова Т.К., 2020]. Периодические обзоры Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ) (United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF) показывают, что только 41% младенцев находятся на исключительно ГВ в возрасте до шести месяцев [Чувакова Т.К., 2020].

ГВ доказано служит протективным фактором развития ожирения. По данным экспертов Европейской инициативы ВОЗ по эпиднадзору за детским ожирением (COSI), у детей в возрасте от 6 до 9 лет, находившихся на ГВ более шести месяцев, вероятность ожирения ниже по сравнению с теми, кто находился на ГВ менее шести месяцев, или вовсе не получал грудное молоко матери. При этом каждый дополнительный месяц вскармливания снижает вероятность развития избыточной массы тела на 4% [Harder T., 2005; Rito A.I., 2019; ECOG & WHO, 2020]. Помимо этого, высокая масса тела при рождении, а также недоношенность ассоциированы с высоким риском появления избыточной массы тела у детей этой же возрастной группы. Более того, эксперты COSI, проанализировав в крупномасштабном кросс-секционном исследовании клинико-анамнестические данные состояния здоровья детей из 22 стран Европы за 2015-2017 гг. ($n = 100\ 583$), обнаружили интересную закономерность: в Испании, Мальте и Италии наибольшая распространенность ожирения отмечалась среди детей, которые никогда не находились на ГВ [Rito A.I., 2019]. По данным другого крупного популяционного исследования Японии ($n = 41\ 572$) дети 7-8 лет, находившиеся исключительно на искусственном вскармливании имели более высокий ИМТ по сравнению с теми, кто находился на исключительно ГВ [Jwa S.C., 2014]. В исследовании Ma J. et al. с участием уже не только детей, но и подростков 9-11 лет из 12 стран ($n = 4740$), также была доказана протективная роль ГВ против ожирения с учетом поправки на возраст матери при родах, ИМТ, образование матери, наличие гестационного сахарного диабета в анамнезе, гестационный возраст и текущий возраст ребенка, пол, массу тела при рождении, характер питания, физическую активность от умеренной до высокой, особенности сна и малоподвижный образ жизни [Ma J., 2020]. Приняв все это во внимание, к 2025 году ВОЗ нацелена повысить долю детей, находящихся исключительно на ГВ в первые шесть месяцев жизни, по меньшей мере, до 50% [ВОЗ, Кормление детей грудного и раннего возраста, 2018].

Есть мнение, что исследования, направленные на изучение влияния ГВ на массу тела в детском возрасте, возможно, не могут показать его защитный эффект

от избыточного веса и ожирения во всей полноте, поскольку данная взаимосвязь проявляется в более старшем возрасте. Вероятно, этот пролонгированный эффект ГВ может быть связан с изменением экспрессии биоактивных факторов (лептин, адипонектин, инсулин, грелин, резистин, обестатин, пептид YY, глюкагоноподобный пептид 1), содержащихся в грудном молоке, которые могут оказывать долгосрочное действие на метаболизм и регуляцию аппетита в будущем, определяя будущие модели веса тела [Poulton R., 2001; Беляева И.А., 2015; Рычкова Л.В., 2017]. Отслеживание данной взаимосвязи представляется необходимым. Действительно, большинство исследований по данной проблеме сфокусировано на изучении взаимосвязи ГВ и массы тела у детей раннего и позднего детства [Qiao J., 2020], также существует большое количество научных работ, демонстрирующих высокую вероятность сохранения протективного эффекта ГВ в отношении ожирения и у детей подросткового возраста [Gillman M.W., 2001; Ахмедова Р.М., 2015; Portela D.S., 2015; Рычкова Л.В., 2017 и 2018; Byrne M.L., 2018]. Ахмедовой Р.М. в кандидатской диссертации (2015 г.) показано, что короткий период ГВ является фактором риска развития ожирения у детей и подростков [Ахмедова Р.М., 2015]. Исследования лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии ФГБНУ Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск (руководитель – д.м.н. Погодина А.В.) так же подтверждают эти данные. Ранний перевод на искусственное вскармливание (до четырех месяцев) повышает риск ожирения в подростковом возрасте [Рычкова Л.В., 2018]. С другой стороны, подростки с нормальным весом имеют тенденцию находиться на ГВ в первые месяцы жизни значительно дольше, чем подростки с ожирением. Как было показано исследовательской группой ранее в исследованиях «случай-контроль», риск развития ожирения у подростков, находившихся в грудной период на ГВ более 12 месяцев, значительно ниже по сравнению с теми, чья продолжительность ГВ в этот период была менее года [Рычкова Л.В., 2017 и 2018], что также согласуется с другими исследованиями [Portela D.S., 2015].

1.3 Способ родоразрешения как фактор, влияющий на формирование ожирения

Так же как и в случае с ГВ, на сегодняшний день в мире прослеживается тренд увеличения частоты оперативных родов с помощью хирургической операции КС, поскольку она позволяет сохранить здоровье матери и ребенку в случае, если естественное родоразрешение нежелательно [Воерма Т., 2018]. Оптимально число оперативных родов должно находиться в пределах 10-15% согласно медицинским показаниям [Серов, В.Н., 2014; Воерма Т., 2018]. Так в целом по миру за последние 20 лет частота применения КС увеличилась в два раза с 12% до 21%, достигая 44,3% в наименее развитых странах Латинской Америки и странах Карибского бассейна [Воерма Т., 2018]. В Российской Федерации частота КС в 2017 г. составила 29,2%, в 2018 г. – 30,1% [Клинические рекомендации «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения», 2020].

Помимо очевидных достоинств, оперативное родоразрешение может иметь негативные отдаленные последствия на состояние здоровья ребенка, приводя к развитию заболеваний нервной, бронхо-легочной систем, и в том числе метаболических заболеваний [Chen G., 2017]. Заболеваемость у новорожденных после КС в 1,5 раза выше, чем у новорожденных после естественных родов. Мониторинг развития детей после КС на первом году жизни выявил, что дети после КС чаще болеют атопическим и пеленочным дерматитами, дисбиозом кишечника, кандидозным стоматитом. Из инфекционных заболеваний чаще регистрируются: вирусная инфекция, острый ларинготрахеит, острый назофарингит, вазомоторный ринит [Ипполитова Л.И., 2010].

Вопрос взаимосвязи между детским ожирением и оперативными родами изучается длительное время, исследования многочисленны, однако их результаты противоречивы [Barros F.C., 2012; Masukume G., 2018; Masukume G., Khashan A.S., 2019; Chavarro J.E., 2020]. В крупном проспективном когортном исследовании американских и европейских ученых «The Nurses' Health Study II» с участием 33 226 женщин показано, что вероятность развития во взрослом возрасте ожирения у женщин, родившихся путем КС ($n = 1089$), была выше на 11% по сравнению с

женщинами, родившимися вагинально [Chavarro J.E., 2020]. Вместе с тем результаты похожего исследования, проведенного на мужской популяции ($n = 97\ 291$) и учитывающего перинатальные факторы в отличие от предыдущего, не показали значимой связи между КС и ожирением [Ahlqvist V.H., 2019].

Суммируя и анализируя исследования разной мощности и объемов выборки, в 2013 году ученые из Китая провели первый мета-анализ [Li H.T., 2013], занимающий в ранге доказательной медицины наивысшую ступень, т.к. позволяет наиболее достоверно оценить результаты научных исследований [Harbour R., 2001]. В анализ были включены когортные исследования или исследования «случай-контроль», в которых сообщалось о связи КС с избыточным весом/ожирением в детском (3-8 лет), подростковом (9-18 лет) и взрослом возрасте (старше 19 лет). Результаты показали, что КС связано с избыточным весом и ожирением. При этом, чем качественнее было исследование, тем более слабую связь с избыточной массой тела и ожирением обнаруживали. Далее проведены два других мета-анализа, прицельно изучивших взрослую и детскую популяцию в отдельности. Так в работе Kuhle S. et al. показано, что рождение путем КС повышает риск развития ожирения на 34% у детей в возрасте от 2 до 18 лет [Kuhle S., 2015]. Объединяя результаты 35 исследований, Darmasseelane K. et al. показали сильную связь между КС и высоким ИМТ, избыточной массой тела и ожирением у взрослых 18-70 лет [Darmasseelane K., 2014]. Исследователи отметили, что для формирования наиболее объективного мнения необходимо дальнейшее изучение влияния КС на формирование избыточной массы тела у детей в будущем с учетом всех возможных конфаундеров, которые могут исказить результаты. И, как правило, опровержение вклада КС в формирование ожирения у ребенка в будущем объясняется учетом конфаундеров [Masukume G., 2018; Masukume G., Khashan A.S., 2019]. Так, в исследовании Barros F.C. et al. частота ожирения для рожденных путем КС детей в возрасте 4, 11, и 15 лет была выше по сравнению с детьми, рожденными вагинально ($p < 0,001$). Однако после поправки на 15 социально-экономических, демографических, материнских, антропометрических и поведенческих переменных отличия в детской популяции

нивелировались [Barros F.C., 2012]. При этом частота встречаемости ожирения в 23-летнем возрасте была одинаковой ($p = 0,374$). В крупном проспективном исследовании «The Millennium Cohort Study» ($n = 18\ 827$) до учета конфаундеров среднее значение ИМТ у детей, рожденных оперативным путем (как планово, так и экстренно), было выше, чем у детей, рожденных вагинально за период наблюдения с 3 до 14 лет. После поправки на возраст матери, этническую принадлежность, образование, семейное положение, уровень дохода, пол ребенка, вес при рождении, курение во время беременности, гестационный возраст, наличие ожирения и сахарного диабета у матери значения показателей ИМТ и содержания жира в организме у детей, рожденных с помощью планового КС, не были выше по сравнению с таковыми детей, рожденных от естественных родов, за период с 3 до 14 лет [Masukume G., Khashan A.S., 2019]. В другом исследовании обнаружено, что младенцы, рожденные с помощью КС, имеют значительно более высокий ИМТ в первые шесть месяцев жизни по сравнению с рожденными вагинально, однако в последующем, к 5 годам, эти изменения сглаживаются [Masukume G., McCarthy F.P., 2019]. В недавнем исследовании Ralphs E. et al. вовсе не была показана связь КС с большей встречаемостью ожирения у детей 4-5 лет [Ralphs E., 2021].

В первом популяционном исследовании по определению связи между способом родоразрешения и ожирением Goldani H.A. et al. сообщили о том, что шансы на развитие ожирения у взрослых, рожденных путем КС, выше на 50%, с учетом пола участника, его веса при рождении, образования, дохода и физической активности, а также курения матери во время беременности [Goldani H.A., 2011]. Оценка роли антенатальных факторов в таких исследованиях ограничивается определением ожирения у матери пробанда, без учета генеалогической отягощенности других родственников. При этом доказано, что материнское ожирение увеличивает вероятность выбора КС в качестве акушерской тактики на 50% [Chu S.Y., 2007], а также вероятность развития ожирения их будущих детей [Yu Z., 2013].

При оценке вклада в развитие ожирения способа оперативного родоразрешения в зависимости от экстренности нет единого мнения. Согласно одним данным связи ИМТ и как плановым, так и экстренным КС, нет [Masukume G., Khashan A.S., 2019]. По другим – младенцы, родившиеся с помощью экстренного родоразрешения, имеют повышенный риск ожирения в возрасте от 3 до 7 лет [Li H., 2014; Masukume G., 2018]. Третьи показывают, что дети, родившиеся с помощью планового КС, имеют более высокий риск ожирения в подростковом возрасте, и связывают это с тем, что при плановом сечении не происходит заселения плода материнскими бактериями [Sitarik A.R., 2020]. При этом во время экстренного КС, которое в некоторых случаях завершает начатые естественные роды, имеет место быть контакт плода с вагинальной и кишечной микробиотой матери, что может быть защитным фактором от формирования ожирения в будущем [Biasucci G., 2008].

Важный фактор, который может значительно маскировать возможное воздействие способа родоразрешения на показатели веса и роста ребенка, – это ГВ. В работе Saaka M. et al. сделано предположение, что сниженные темпы постнатального развития ребенка после КС вероятнее всего связаны с поздним началом ГВ, но не со способом родоразрешения непосредственно [Saaka M., 2020]. Так в своей работе он показал связь между КС и низким ростом до 24 месяцев жизни, но при этом другие показатели развития ребенка, такие как масса тела при рождении, отношение массы тела к росту и возрасту, скорость роста, не были связаны с особенностями родоразрешения. Таким образом, КС объективно приводит к позднему началу и раннему прекращению ГВ, что, в свою очередь, создает условия для увеличения массы тела ребенка и, соответственно, более высокому риску развития ожирения.

1.4 Кишечная микробиота и ее вклад в развитие ожирения

Последние десятилетия с развитием молекулярно-генетических технологий большое внимание уделяется роли микроорганизмов в функционировании человеческого организма. Тело человека можно рассматривать как своего рода микробную экосистему, в которую входят ткани и органы самого человека, а

также простейшие, вирусы, бактерии и грибы [Marchesi J.R., 2015]. Такая система называется микробиом¹, она функционирует стабильно, регулируется самостоятельно и зависит от внешних и внутренних воздействий. На условиях симбиоза микроорганизмы помогают человеку выполнять защитную, метаболическую, структурную, регуляторную функции [Sekirov I., 2010; Бельмер С.В., 2020]. Нарушение функции микробиома закономерно отразится на нормальной жизнедеятельности человека.

Каждый орган имеет уникальный консорциум микроорганизмов. Микробные сообщества отдельных органов называются микробиотой, и топографически принято выделять микробиоту кожи, ротовой полости, микробиоту дыхательной, урогенитальной и пищеварительной систем [Human Microbiome Project Consortium, 2012]. Микробиота кишечника является самой многочисленной и разнообразной по видовому составу [Lozupone C. A., 2012] – ее масса составляет 2 кг из общей массы всей микробиоты (2,5 кг), ее виды исчисляются тысячами, и принято считать, что она оказывает наибольшее влияние на здоровье человека [Sekirov I., 2010]. Ежедневно представители кишечной микробиоты производят сотни биологических продуктов: цитокины, аминокислоты, гормоны, витамины, короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), желчные кислоты [Rooks M.G., 2016]. Метаболиты кишечной микробиоты (метаболом) напрямую модулируют метаболическое здоровье человека через ряд тканеспецифических механизмов, связанных с регуляцией аппетита, расходом энергии, гомеостазом глюкозы и иммуномодуляцией. В частности, данные экспериментальных и клинических исследований убедительно свидетельствуют о том, что увеличение производства КЖК кишечными бактериями может являться важным звеном в предотвращении развития патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ожирения и сахарного диабета 2 типа [Blaak E.E., 2020].

Таким образом, изучение кишечной микробиоты необходимо для понимания ее значимости для успешного функционирования человеческого организма. Для

¹ Терминология в области исследований микробиома человека представлена в Таблице 13 Приложения.

исследования микробиома человека в 2007 г. был создан международный проект «Микробиом человека» («Human Microbiome Project», HMP), запущенный Национальным институтом здравоохранения США («National Institutes of Health», NIH) как продолжение проекта «Геном человека». Своими задачами проект ставил охарактеризовать качественный и количественный состав микробиома человека в разных биотопах [NIH HMP Working Group, 2009]. В ходе исследования было установлено, что в микробиом кишечника человека входят представители из двух доменов: Archaea и Bacteria. Из представителей домена Archaea для человека наибольшее значение имеет вид *Methanobrevibacter smithii*, являющиеся частью микробиоты кишечника, а также ротовой полости и влагалища [Bang C., 2015]. В микробиоте взрослого человека более 90% от общего числа Bacteria составляют представители крупных таксонов – филы/филумы или типы Bacteroidetes (совр. Bacteroidota) и Firmicutes (совр. Bacillota), около 2% Actinobacteria (совр. Actinomycetota) и Proteobacteria (совр. Pseudomonadota), и около 8% остается на долю некультивируемых в настоящее время и/или трудно культивируемых бактериальных таксонов [Стома И.О., 2018; Бельмер С.В., 2020; Ивашкин В.Т., 2022].

Формирование микробиоты кишечника начинается внутриутробно и продолжается после рождения, представляя собой последовательный поэтапный процесс. На начальном этапе, при прохождении через материнские родовые пути, кишечник ребенка колонизируется бактериями из влагалища *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia* spp. [Dominguez-Bello M.G., 2010] и перианальной зоны матери *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Bacteroides*, *Clostridia*, *Blautia*, *Staphylococcus aureus* [Голубцова Ю.М., 2013; Wiciński M., 2020]. Дальнейшая колонизация кишечника обусловлена получением во время ГВ бактерий *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* [Голубцова Ю.М., 2013; Fitzstevens J.L., 2017; Markus V., 2023]. Так формируется детский тип микробиоты кишечника с преобладанием бифидо- и лактобактерий, ферментирующих олигосахариды материнского молока [Bode L., 2012; Stewart C. J., 2018; Пустотина О.А., 2019; Бельмер С.В., 2020; Bruce C.Y., 2023].

К году жизни с введением прикорма и уменьшением доли ГВ кишечная микробиота ребенка характеризуется высоким бактериальным разнообразием и высокими темпами бактериального роста (Рисунок 3) [Palmer С., 2007].



Рисунок 3 – Становление и развитие кишечной микробиоты
(по Sekirov I., 2010)

По мнению некоторых исследователей, именно прекращение ГВ, а не введение твердой пищи, является основным фактором развития микробиоты взрослого человека [Väckhed F., 2015]. Считается, что к двум-трем годам жизни (первые 1000 дней жизни), когда окончательно прекращается ГВ и рацион питания ребенка приближается к рациону взрослого человека, относительная численность бактерий родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* постепенно снижается, увеличивается число представителей *Bacteroides*, и формируется окончательный тип кишечной микробиоты с доминированием фил Firmicutes и Bacteroidetes [Väckhed F., 2015; Stewart С. J., 2018; Бельмер С.В., 2020]. Тем не менее, преждевременно считать, что микробиота кишечника ребенка к трем годам во всем подобна взрослому. Некоторые исследования показывают, что микробиота кишечника здорового ребенка обладает композиционными и функциональными качествами, которые отличаются от таковых у здоровых взрослых, и может подвергаться более длительному развитию, чем предполагалось ранее [Hollister E.V., 2015].

Нарушение формирования микробного сообщества кишечника называется дисбиоз кишечной микробиоты, возникновение которого на ранних этапах развития способствует развитию заболеваний, как в детском, так и в более позднем подростковом и взрослом возрасте.

Изучение процесса перехода микробиоты из нормального физиологического состояния в патологическое дисбиотическое стало вторым этапом в развитии исследований кишечного микробиома после его количественной и качественной оценки (HMP 2014-2016 гг.) [Integrative HMP Research Network Consortium, 2019]. Параллельно с американским проектом «Микробиом человека» стартовал более специфический микробиом-ассоциированный европейский проект «Метагеном кишечника человека» (Metagenomics of the Human Intestinal Tract, MetaHIT), нацеленный на построение каталога генов микробиома кишечника в группе здоровых участников, а также тех, кто страдал воспалительными заболеваниями ЖКТ [Qin J., 2010]. В 2011 г. консорциум «Метагеном кишечника человека» выдвинул гипотезу о существовании энтеротипов – устойчивых микробных консорциумов, различающихся по видовому и функциональному составу и не зависящих от региона проживания и этнической принадлежности [Arumugam M., 2011]. Избыточность (превалирование) определенного бактериального рода в структуре кишечной микробиоты позволяет определить энтеротип: если превалируют бактерии рода *Bacteroides*, это считается первым энтеротипом, *Prevotella* – вторым [Ситкин С.И., 2015]. Представители первого энтеротипа – бактерии родов *Bacteroides* и сопутствующего рода *Parabacteroides* (фила Bacteroidetes) – получают энергию преимущественно за счет ферментации углеводов и белков. Второй энтеротип обогащен видами, относящимися к родам *Prevotella* и сопутствующему *Desulfovibrio*, которые способны расщеплять гликопротеины муцина слизи кишечника. Также иногда дополнительно выделяют энтеротип номер три, характеризующийся избыточностью представителей порядка *Clostridiales* (фила Firmicutes) – родов *Ruminococcus* (семейство *Ruminococcaceae*) и *Blautia* (семейство *Lachnospiraceae*), а также муцинутилизирующей бактерией – *Akkermansia muciniphila*, относящейся к филе

Verrucomicrobia (совр. Verrucomicrobiota). Модель энтеротипов применима к людям разного пола, возраста массы тела и может иметь диагностический потенциал в отношении онкологических заболеваний кишечника, сердечно-сосудистой патологии, ожирения, сахарного диабета [Arumugam M., 2011; Di Pierro F., 2021]. Однако, по мнению некоторых ученых, кластеризация микроорганизмов искажает реальную ситуацию в кишечном микробиоценозе, поэтому правильнее говорить о непрерывном градиенте ее состава [Jeffery I. W., 2012]. Последующие исследования частично подтвердили правомочность категоризации кишечного микробиома с числом возможных энтеротипов от двух до четырех [Ситкин С.И., 2015].

Как уже упоминалось выше, нарушение здоровой кишечной микробиоты лежит в основе большого количества заболеваний, наиболее изученными при этом являются аллергические и метаболические заболевания [Тяхт А.В., 2014; Thursby E., 2017; Стома И.О., 2018; Петров В.А., 2019; Дудун А.А. 2020]. В России взаимосвязь кишечной микробиоты с различными заболеваниями исследуется научной группой биоинформатики ФГБУН «Институт биологии гена Российской академии наук», г. Москва под руководством к.б.н. Тяхт А.В. [Каштанова Д.А., 2018; Kashtanova D.A., 2018; Klimenko N.S., 2018; Tyakht A.V., 2018; Мусиенко С.В., 2019; Danilova N.A., 2019]; ФБУН НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора (г. Москва) под руководством д.б.н., академика РАН Говоруна В.М.; а также исследовательскими коллективами ФГБОУ ВО УГМУ (г. Екатеринбург), ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва), ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (г. Москва), ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ (г. Томск). Исследователями изучается роль микробиоты в развитии желчекаменной болезни [Petrov V.A., 2020], описторхоза [Saltykova I.V., 2018; Sokolova T.S., 2021], болезни Паркинсона [Petrov V.A., 2019], острой почечной недостаточности [Andrianova N.V., 2020], язвенного колита и болезни Крона [Rakitina D.V., 2017; Данилова Н.А., 2019], сахарного диабета [Лобанова К.Г., 2022].

Ожирение стало первым заболеванием, с которого начался поиск микробных маркеров патологического процесса. В 2005 и 2006 гг. исследователи Центра геномных исследований Университета Вашингтона в г. Сент-Луис, США (Center for Genome Sciences, Washington University, St. Louis) Ruth E. Ley, Fredrik Bäckhed, Peter Turnbaugh под руководством профессора Jeffrey I. Gordon опубликовали результаты экспериментальных исследований, доказывающие значимую роль кишечной микробиоты в патофизиологии ожирения (впоследствии за исследования в области микробиома J.I. Gordon был номинирован в 2016 г. на Нобелевскую премию) [Ley R.E., 2005; Turnbaugh P.J., 2006]. J.I. Gordon et al. в модельном эксперименте на мышах показали, что ожирение связано с изменениями в относительной численности двух доминирующих фил Bacteroidetes и Firmicutes. В кишечном микробиоме мышей с ожирением наблюдалось снижение относительной представленности Bacteroidetes и увеличение Firmicutes. С тех пор таксономическое разнообразие микробиоты кишечника у пациентов с ожирением начало широко изучаться во всем мире. О неугасаемом интересе к данной теме можно судить по непрерывно растущему числу научных публикаций. Согласно поисковой системе «Pub Med»² первая публикация появилась в 2000 году. С тех пор количество результатов поиска по ключевым словам «obesity AND gut microbiota»/«кишечная микробиота AND ожирение» увеличивается стремительно экспоненциально: с 3 работ в 2000 г. до 7578 в 2023 г. (!), при этом более 70% исследований проведено за последние пять лет. По большей части это экспериментальные и нерандомизированные исследования, однако уже начали появляться первые клинические исследования, изучающие взаимосвязь метаболизма человека и его кишечной микробиоты [Asnicar F., 2021].

Научные исследования последних лет подтверждают результаты лаборатории J.I. Gordon. Филе Bacteroidetes и ее представителям отводится место показателя метаболического здоровья, т.к. они преобладают у здоровых взрослых людей с нормальной массой тела [Zafar H, 2021]. В свою очередь, кишечная

² Включает в себя крупнейшую базу данных медицинской литературы «MEDLINE».

микробиота тех, кто имеет ожирение, характеризуется повышением числа бактерий филы Firmicutes [Pinart M., 2021]. Обобщая многочисленные исследования, в мета-анализе 2020 г., показано, что у тех, кто имеет ожирение, наблюдается высокая представленность фил Firmicutes и Proteobacteria, вида *Lactobacillus reuteri*, высокое соотношение F/B, и меньшая представленность бактерий Bacteroidetes, Verrucomicrobia (*Akkermansia muciniphila*), *Faecalibacterium prausnitzii*, *Methanobrevibacter smithii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* [Crovesy L., 2020].

Схожая картина состава микробиоты у детей и подростков с ожирением [Hou Y.P., 2017; Indiani C.M.D.S.P., 2018]. В мета-анализе исследований этой темы за период 2005-2017 гг. показано, что изменения в составе фил Firmicutes и Bacteroidetes могут быть также важными индикаторами детского и подросткового ожирения [Indiani C.M.D.S.P., 2018]. Так, снижение числа видов филы Bacteroidetes и родов *Bacteroides* и/или *Prevotella* у детей и подростков в возрасте 0-13 лет ассоциируется с высоким ИМТ. В свою очередь, численность представителей филы Firmicutes положительно коррелирует с увеличением массы тела. Показано, что виды *Clostridium leptum*, *Eubacterium hallii* и *Lactobacillus* spp. указывают на накопление жировой ткани, в то время как *Staphylococcus* spp. и *Clostridium difficile* коррелируют с низкими значениями ИМТ [Indiani C.M.D.S.P., 2018].

Опрямительно будет экстраполировать особенности кишечной микробиоты при ожирении взрослого человека на ребенка. Также неосмотрительно считать, что изменения кишечной микробиоты у детей с ожирением идентичны изменениям, происходящим в кишечной микробиоте подростка с ожирением. Перед проведением исследований по оценке кишечной микробиоты в педиатрии нужно принимать во внимание то, что кишечная микробиота детей и подростков различается. По мнению некоторых исследователей, чем младше ребенок, страдающий ожирением, тем выше разнообразие его кишечной микробиоты [Moran-Ramos S., 2020]. Интересно, что у детей с нормальной массой тела имеется обратная ассоциация – чем старше ребенок, тем выше бактериальное

разнообразии кишечной микробиоты [Moran-Ramos S., 2020]. Поэтому изучение кишечной микробиоты при ожирении следует проводить в одной возрастной группе: либо дети, либо – подростки.

Существует несколько точек зрения, каким образом кишечная микробиота принимает участие в патогенезе ожирения. Фоминых Ю.А. установлено, что у пациентов с метаболическим синдромом на фоне сниженного количества микробных маркеров нормобиоты наблюдается увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов, прежде всего *Clostridium difficile*, *Rhodococcus* наряду со значительным увеличением *Ruminococcus* [Фоминых Ю.А., 2019]. Вследствие изменений в составе условно-патогенной микробиоты происходит увеличение эндотоксина выше нормального уровня, который инициирует процесс выработки провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-6), участвующих в развитии ожирения и инсулинорезистентности [Евсюкова И.И., 2020]. Дисбаланс кишечной микробиоты также влечёт за собой увеличение концентрации КЖК, что запускает каскад реакций, направленных на стимуляцию липогенеза и запаса жиров. Помимо этого, согласно другому механизму активации липогенеза, при дисбиозе уменьшается экспрессия белка, ингибирующего липопротеинлипазу. В результате повышается активность липазы, захват и депонирование ЖК в жировой ткани и мышцах с последующим увеличением запаса жира в организме. Кроме того, в патогенезе ожирения большую роль играет нарушение нейрогуморальных механизмов насыщения. Кишечная микробиота снижает потребление пищи и обеспечивает ощущение сытости за счет выработки гастроинтестинальных пептидных гормонов: грелина, глюкагоноподобного пептида, холецистокинина [Ткаченко Е.В., 2008].

Ожирение и дисбиоз кишечной микробиоты тесно взаимосвязаны и представляют замкнутый круг, где патогенез разворачивается, стимулируемый триггерными факторами. Известно, что в раннем неонатальном и грудном периоде на состав кишечной микробиоты в разной степени влияют питание матери, прикорм, гигиена, антибиотикотерапия, при этом ключевыми факторами, принимающими участие в становлении микробиоты являются способ

родоразрешения (КС) и длительность ГВ [Turnbaugh P.J., 2006; Николаева И.В., 2011; Федотова Г.В., 2022; Ма Х., 2023]. Считается, что с возрастом влияние ранних факторов сглаживается и кишечная микробиота из-за устоявшихся привычек питания и образа жизни становится стабильной [Дудун А.А., 2020]. Однако существует мнение некоторых исследователей о возможности сохранения значимости ранних факторов для кишечной микробиоты в более позднем возрасте [Ding T., 2014]. Мы полагаем, что изменения в кишечной микробиоте, заложенные в ранний период жизни ребенка из-за влияния КС и раннего прекращения ГВ, могут транслироваться в более поздний подростковый период и способствовать метаболическим нарушениям.

Материалы данной подглавы изложены в статье 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 [Новикова Е.А., 2019].

1.5 Способ родоразрешения и длительность грудного вскармливания как факторы, предрасполагающие к дисбиозу кишечной микробиоты

Формирование здоровой кишечной микробиоты происходит в первые несколько лет жизни человека. В процессе прохождения через естественные родовые пути ротовая полость плода контактирует с вагинальными и кишечными микроорганизмами матери, а при оперативном родоразрешении такого контакта не происходит, и формирование кишечной микробиоты ребенка происходит за счет контакта с микроорганизмами кожи матери, медицинского персонала, а также бактерий окружающей среды [Biasucci G., 2008; Korpela K., 2022; Markus V., 2023].

Кишечник детей, рожденных путем КС, заселяется типичными для кожных покровов бактериями *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* [Biasucci G., 2008; Dominguez-Bello M.G., 2010; Mueller N.T., 2015; Akagawa S., 2019; Korpela K., 2022], а также условно-патогенными микроорганизмами больничной среды *Klebsiella*, *Enterococcus*, *C. difficile* [Ипполитова Л.И., 2010; Marques T.M., 2010; Mueller N.T., 2015; Indiani C.M.D.S.P.,

2018; Шайхиева Г.С., 2019; Shao Y., 2019; Нароган М.В., 2021; Markus V., 2023]. Кроме того, в постнатальной колонизации у таких детей наблюдается замедленный рост бактерий *Bacteroides* (особенно *Bacteroides fragilis*), *Escherichia coli*, бифидо- и лактобактерий [Ипполитова Л.И., 2010; Marques T.M., 2010; Mueller N.T., 2015; Indiani C.M.D.S.P., 2018; Шайхиева Г.С., 2019], которые характерны для нормобиоты рожденных естественным путем. КС оказывает значительное влияние не только на состав бактерий, которые первыми колонизируют кишечник младенцев, но и на таксономическое разнообразие всей микробиоты кишечника [Markus V., 2023]. Кишечная микробиота новорожденных, родившихся путем КС, менее разнообразна по сравнению с микробиотой новорожденных, родившихся через естественные родовые пути [Biasucci G., 2008; Нароган М.В., 2021].

Таким образом, у ребенка формируется дисбиоз кишечной микробиоты, который может скорректироваться в течение первого года жизни, но также может быть одним из патогенетических звеньев ожирения или других заболеваний. Влияние КС на развитие ожирения можно объяснить гигиенической гипотезой («hygiene hypothesis»), предложенной Strachan D.P. et al. в 1989 г. [Strachan D.P., 1989], которая предполагает развитие патологического состояния из-за нарушения нормального состава микроорганизмов кишечника. Оцениваются перспективы длительного существования дисбиоза кишечной микробиоты, развившегося в результате родоразрешения с помощью КС, и существующие исследовательские работы указывают на сохранение изменений в составе кишечной микробиоты у детей первых лет жизни, рожденных путем КС [Ипполитова Л.И., 2010; Madan J.S., 2016; Шайхиева Г.С., 2019]. Однако стоит отметить, что эти работы не рассматривают данные изменения в контексте массы тела. Вопрос важности способа родоразрешения для кишечной микробиоты подростков с ожирением остается открытым и требует изучения.

ГВ также, как и КС, с одной стороны можно рассматривать как один из основных факторов, прямо влияющих на развитие ожирения, и с другой стороны

как опосредованный фактор, сначала способствующий формированию дисбиоза микробиоты, а затем – метаболических нарушений.

Длительность ГВ в течение первого года жизни имеет значительное влияние на становление кишечной микробиоты. Еще в 1983 году Н. Yoshioka H. et al. показали, что структура кишечной микробиоты новорожденных различается в зависимости от типа вскармливания [Yoshioka H., 1983]. Так, в кишечнике новорожденных, находившихся на искусственном вскармливании с рождения, преобладают условно-патогенные бактерии порядка *Enterobacterales*, в то время как доминирующими микроорганизмами кишечной микробиоты новорожденных, получающих молоко матери, являются *Bifidobacterium* – представители нормобиоты.

При этом исследователи сообщают, что на первой неделе жизни в условиях разного вскармливания в составе кишечной микробиоты новорожденных существенных различий нет [Bäckhed F., 2015]. К четырем месяцам у детей, находящихся исключительно на ГВ, наблюдается повышенный уровень как бифидобактерий (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*), так и лактобактерий (*Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus johnsonii/Lactobacillus gasseri*) [Bäckhed F., 2015; Chichlowski M., 2021]. При введении прикорма, появляются *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus paracasei* [Николаева И.В., 2011]. Микробиота кишечника детей после прекращения ГВ к четвертому месяцу обогащена видами, принадлежащими к классу Clostridia и преобладающими у взрослых (бактерии рода *Roseburia*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* и *Anaerostipes*), а также классам Gammaproteobacteria (рода *Citrobacter*, *Enterobacter* (*Enterobacter cloacae*) и Deltaproteobacteria (*Bilophila wadsworthia*) [Bäckhed F., 2015; Беляева И.А., 2017].

Протективная роль ГВ уменьшается, если мать ребенка страдает избыточной массой тела/ожирением, что сказывается на составе микробиоты грудного молока и, соответственно, на кишечной микробиоте младенца, снижая ее разнообразие и меняя состав [Cabrera-Rubio R., 2012]. Исследования показывают, что дети, рожденные от матерей с избыточной массой тела/ожирением и

находящиеся на ГВ, набирают 1 кг лишнего веса между 0 и 12 месяцами. Не случайно специалисты Комиссии по ликвидации детского ожирения рекомендуют проводить профилактику ожирения ребенка задолго до его рождения [ВОЗ. Доклад комиссии по ликвидации детского ожирения, 2016]. Поэтому будущим матерям важно начать работу по коррекции веса еще на стадии планирования беременности [Современный взгляд специалистов на проблему ожирения у детей, 2021].

В целом можно заключить, что ранняя отмена ГВ и последующее искусственное вскармливание ведут к более быстрому созреванию кишечной микробиоты с преобладанием филомы Firmicutes над Bacteroidetes и высокой представленностью провоспалительных филотипов. Так, в мультицентровом исследовании «CHILD» показана протективная роль ГВ в отношении ожирения, а также продемонстрировано, что искусственное вскармливание вызывает дисбиотические изменения в микробиоте за счет низкой относительной численности бактерий семейства *Bifidobacteriaceae* и высокой – *Enterobacteriaceae*, что в последующем приводит к формированию избыточной массы тела у детей первого года жизни [Forbes J.D., 2018].

Могут ли эти изменения в составе кишечной микробиоты транслироваться из грудного возраста в подростковый и взрослый период? Согласно одним научным работам, дисбиотические нарушения в раннем возрасте нивелируются со временем, однако другие исследователи предполагают, что дисбиоз кишечной микробиоты может сохраняться на протяжении длительного времени, вплоть до взрослого возраста. Так, в исследовании, проведенном в Университете Мичиган, США, показано, что взрослые участники исследования (средний возраст 25 лет), находившиеся исключительно на искусственном вскармливании в грудной период, по сравнению с теми, кто находился на ГВ, имели второй энтеротип, характеризующийся повышением бактерий рода *Prevotella* [Ding T., 2014]. В то время как взрослые, находившиеся исключительно на ГВ в грудной период, имели первый энтеротип с преобладанием *Bacteroides*. Это исследование неоднозначно, поскольку речь идет об устойчивых бактериальных кластерах микробных

сообществ, которые не являются собой дисбиоз, но представляют вариант нормы. Однако оно хорошо показывает явные отличия между микробиотой взрослых людей, находившихся на ГВ разной длительности в грудной период.

Исследования возможности сохранения влияния длительности ГВ на состав кишечной микробиоты человека у подростков единичны [Cioffi С.С., 2018].

Резюме

Таким образом, на сегодняшний день проблема подросткового ожирения является глобальной и имеет корни, глубоко уходящие в период младенчества и раннего детства. Необходимо тщательное изучение значимости ранних факторов, таких как родоразрешение путем КС, низкая продолжительность ГВ, предрасполагающих к развитию ожирения в подростковом возрасте, с целью создания комплексных программ профилактики данной патологии.

Родоразрешение путем КС может увеличивать риск развития ожирения у ребенка детского возраста с возможностью трансляции такой взаимосвязи до подросткового и взрослого возраста. При этом необходимо отметить, что при описании связи между типом родоразрешения и ожирением в существующих исследованиях акцент делается на антропометрические параметры, тогда как клиничко-anamnestические и метаболические особенности ожирения у подростков, рожденных оперативным путем, практически не изучены.

В свою очередь, низкая продолжительность ГВ также увеличивает риск развития ожирения, а его протективный эффект может обладать долгосрочным действием и проявлять себя вплоть до подросткового возраста. Особенности ожирения у подростков при разной продолжительности ГВ изучены недостаточно и требуют более детального рассмотрения.

В исследованиях показано, что низкая продолжительность ГВ и оперативное родоразрешение способствуют формированию обесогенного фенотипа микробиоты у детей [Stewart С. J., 2018; Шевелева С.А., 2020]. Ввиду немногочисленности и противоречивости данных остается неясным возможность сохранения значимости длительности ГВ, родоразрешения с помощью КС для формирования дисбиоза кишечной микробиоты в более позднем подростковом

периоде, являющемся критическим периодом жизни человека. Кроме всего прочего, помимо того, что родоразрешение путем КС значимо влияет на кишечную микробиоту, а также, как правило, предрасполагает снижению длительности ГВ [Prior E., 2012], влияние этих двух факторов на кишечную микробиоту нужно рассматривать отдельно.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и объекты исследования

На базе педиатрического отделения (заведующая отделением – врач высшей квалификационной категории, к.м.н. Мандзяк Т.В.) Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск (главный врач – д.м.н. Бугун О.В.) за период 2016-2018 гг. проведено научное исследование 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, член-корр. РАН, д.м.н. 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, член-корр. РАН, д.м.н. Рычкова Л.В.). Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований Хельсинской декларации (Declaration of Helsinki) [World Medical Association, 2013] и одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол №6 от 21.12.2015 г.). Персональные данные пациентов были обезличены и зарегистрированы в базе данных «Регистр детей и подростков с ожирением и артериальной гипертензией в динамике медицинского наблюдения» с номером свидетельства № 2019 620146 RU [Рычкова Л.В., 2019].

Исследование включало два этапа, этапы исследования представлены на Рисунке 4.

На первом этапе проведено сплошное ретроспективное одномоментное исследование, в ходе которого проанализированы истории болезни подростков с ожирением. Методом сплошной выборки в соответствии с критериями включения отобрано 393 истории болезни подростков с ожирением.

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.

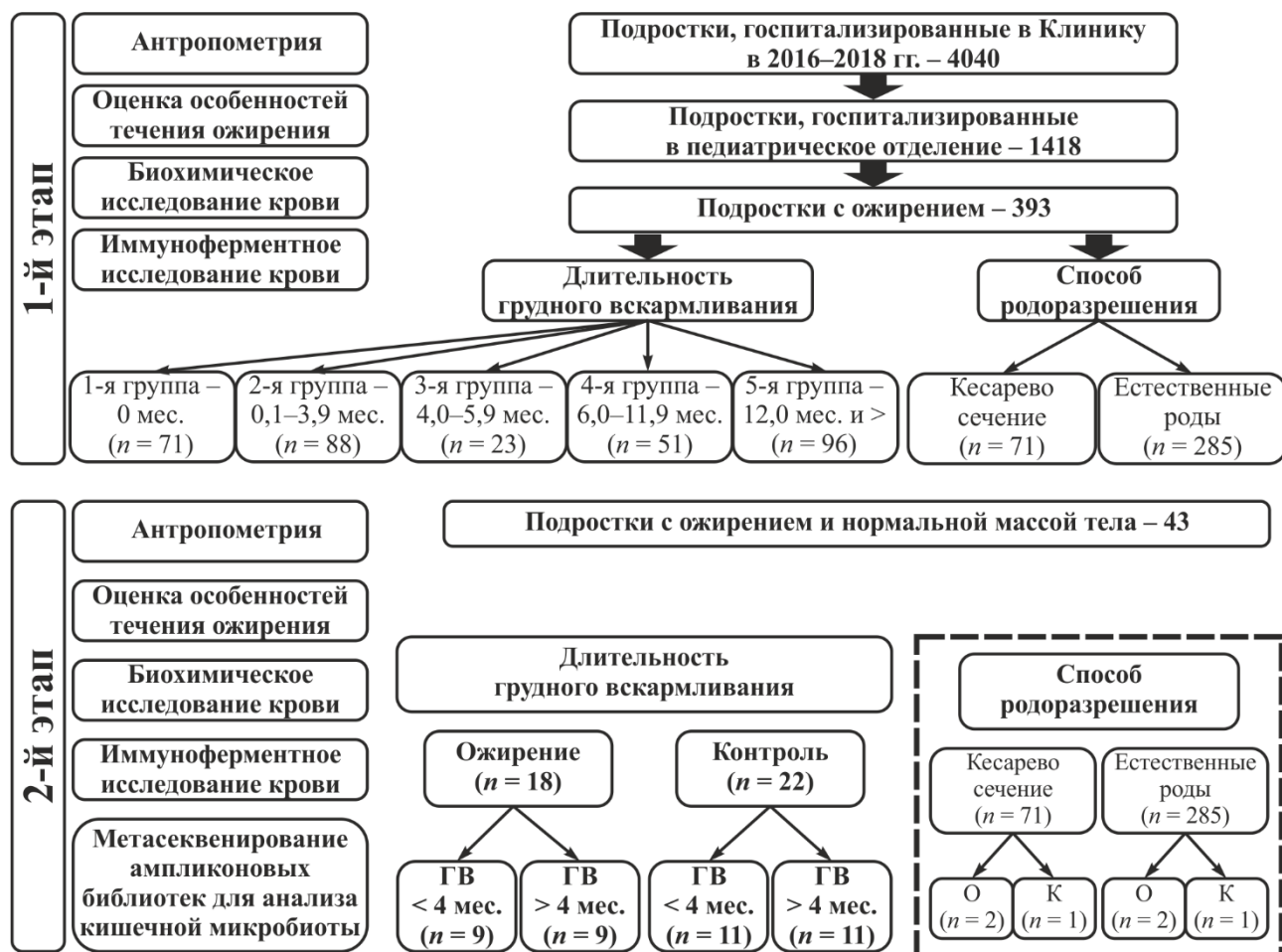


Рисунок 4 – Схема протокола исследования

Примечание: ГВ – грудное вскармливание; О – ожирение; К – контроль.

Для оценки влияния способа родоразрешения на течение ожирения сформированы группы, в которые вошли пациенты, имеющие исчерпывающую информацию о характере родов (n = 356):

- 1 группа – подростки с ожирением, рожденные путем КС (n = 71);
- 2 группа – подростки с ожирением, рожденные от естественных родов (n = 285).

Для оценки значимости длительности ГВ при ожирении проанализированы карты историй болезни пациентов, располагающих полной информацией о данном факторе (n = 270):

1 группа – подростки с ожирением, никогда не находившиеся на ГВ (0 месяцев) (n = 12);

2 группа – подростки с ожирением, находившиеся на ГВ менее четырех месяцев (0,1-3,9 месяцев) (n = 88);

3 группа – подростки с ожирением, находившиеся на ГВ от четырех до шести месяцев (4,0-5,9 месяцев) (n = 23);

4 группа – подростки с ожирением, находившиеся на ГВ от шести до двенадцати месяцев (6,0-11,9 месяцев) (n = 51);

5 группа – подростки с ожирением, находившиеся на ГВ более года (12,0 месяцев) (n = 96).

На втором этапе для анализа особенностей кишечной микробиоты у подростков при ожирении проведено проспективное исследование. *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, 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 граммов; наличие информированного согласия подростка старше 15 лет или родителей/законных представителей детей младше 15 лет на участие в исследовании. *Критерии исключения* составили: симптоматические, ятрогенные, моногенные и синдромальные формы ожирения; отсутствие коморбидной патологии, ассоциированной с ожирением; наличие острых и обострение хронических заболеваний; наличие подтверждённых 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.

В соответствии с вышеприведенными критериями была проспективно набрана основная группа подростков с ожирением ($n = 18$) и контрольная группа подростков с нормальной массой тела ($n = 22$). Каждая из сформированных групп была разделена на подгруппы в зависимости от длительности ГВ:

1 подгруппа подростков с ожирением, находившихся на ГВ менее четырех месяцев ($n = 9$);

2 подгруппа подростков с ожирением, находившихся на ГВ более четырех месяцев ($n = 9$);

3 подгруппа подростков с нормальной массой тела, находившихся на ГВ менее четырех месяцев ($n = 11$);

4 подгруппа подростков с нормальной массой тела, находившихся на ГВ более четырех месяцев ($n = 11$).

Граничное значение, равное четырем месяцам, выбрано, поскольку четыре месяца являются минимально достаточным периодом рационального ГВ, и, согласно ВОЗ, продолжительность ГВ в течение не менее четырех месяцев способствует снижению риска развития большинства заболеваний в старшем возрасте, в том числе ожирения [Horta V.L., 2013; Prell C., 2016].

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.

2.2 Методология поиска

Для изучения состояния проблемы проведен поиск отечественных и зарубежных научных исследований. Поиск российских научных статей проведен в базе данных «e-library», иностранных – в базе «Pubmed» (MEDLINE). Поиск авторефератов диссертационных работ проводился в электронном каталоге ФГБУ Российской государственной библиотеки по специальности ВАК 3.1.21.

«Педиатрия» (медицинские науки). Патентный поиск осуществлен по российским и международным патентным базам данных (ФИПС, PATENTSCOPE, ESPACENET). Временной охват поиска – 2017-2023 гг. Используемые ключевые слова на русском языке: «ожирение», «грудное вскармливание», «способ родоразрешения», «микробиота кишечника», «подростки»; на английском языке: «obesity», «breastfeeding», «delivery mode», «gut microbiota», «adolescents». Поиск по названиям микроорганизмов проводился по базам «LPSN» и «NCBI Taxonomy».

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинико-anamnestические методы

Анамнез

Анамнестические данные о пренатальном, интранатальном и постнатальном периодах жизни подростков получены из медицинской документации (история развития ребенка – ф.№112/у, медицинская карта стационарного больного – ф.№003/у). При сборе анамнеза жизни внимание было обращено на то, от какой по счету беременности и родов ребенок, 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 о 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.

Физикальные методы

Клинический осмотр ребенка проводился в соответствии с приемами физикального обследования пациента. Рост измерялся с помощью медицинского ростомера, масса тела – с использованием медицинских напольных весов, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ) – с помощью сантиметровой ленты. Антропометрические показатели ребенка оценивались с помощью программы ВОЗ «AnthroPlus» и указывались с учетом их стандартных отклонений (standard

deviation scores, SDS). 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 – 2,6-3,0; 3 степень – 3,1-3,9; 4 степень при SDS ИМТ $\geq 4,0$ [Петеркова В.А., 2015; Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков, 2020]. В качестве других способов оценки ожирения были использованы значения ОТ и ОТ/рост. Показатель ИМТ не дает информации о распределении жировой ткани, показатель ОТ напротив позволяет судить об абдоминальном распределении жировой массы [Куляшова А.В., 2015]. Кроме того, для детей с высоким кардио-метаболическим риском, предпочтительнее использование индекса отношения ОТ к росту (ОТ/рост) [Александров А.А., 2015]. Определение ОТ проводилось по перцентильным таблицам Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, IDF), с учетом пола и возраста [Zimmet P., 2007; Александров А.А., 2009]. Наличие абдоминального ожирения устанавливали двумя способами: при значениях ОТ ≥ 90 перцентиля (IDF 2007) и при ОТ/рост $\geq 0,5$ [Александров А.А., 2015]. Для дополнительной оценки, учитывающей пол и возраст, использовались перцентильные значения индекса ОТ/рост, полученные в ходе массового обследования подростков Германии KiGGS 2003-2006 [Neuhauser H., 2016]. Абдоминальное ожирение в этом случае считалось при ОТ/рост ≥ 90 перцентиля.

Измерение артериального давления (АД) проводилось согласно рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (2020 г.) Всероссийского научного общества кардиологов [Александров А.А., 2020]. Значения систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) у мальчиков и девочек определялись по перцентильным таблицам с учетом возраста и в зависимости от перцентильного распределения роста. АД считалось высоким при значениях ≥ 95 перцентиля [Александров А.А., 2020].

2.3.2 Лабораторные методы

Биохимическое исследование крови

Биохимические исследования выполнены в лаборатории детского стационара Клиники ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. г. Иркутск. Забор крови проводился натощак, через 12 часов после последнего приема пищи, в вакуумные пробирки «Vacuette» («Greiner Bio-One», Австрия) на второй день госпитализации в педиатрическое отделение в объеме 5 мл. Все изучаемые параметры, за исключением гликированного гемоглобина, определяли на биохимическом анализаторе «BS-480» фирмы «Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.,Ltd.» (Китай) с использованием фирменных реактивов. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}, %) определялся на анализаторе «BS-200» («Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.,Ltd.», Китай) с использованием реактивов фирмы «Vital Development Corporation» (Российская Федерация, г. Санкт-Петербург).

Исследование липидного обмена включило определение концентрации общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП), триглицеридов (ТГ), расчет коэффициента атерогенности (КА).

Расчет уровня ЛПНП проводился по формуле Фридвальда [Friedewald W.T., 1972]:

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХ} - \text{ХЛПВП} - (\text{ТГ}/2,2).$$

В качестве референсных значений липидограммы выбраны унифицированные уровни липидов и липопротеинов для детей и подростков от 10 до 19 лет согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по ожирению у детей и подростков (2020 г.) [Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков, 2020; Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, 2011]. Однако данные пороговые значения не учитывают естественные колебания концентрации липопротеинов, которые происходят с ростом и созреванием подростка. Поэтому дополнительно использовались референсные значения липопротеинов на каждый год жизни подростка с учетом пола [Jolliffe C.J., 2006].

Дислипотеинемия устанавливалась при наличии 2-х и более «высоких» и/или «низких» показателей [Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков, 2020]:

- ОХ $\geq 5,2$ ммоль/л;
- Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л (для детей старше 10 лет);
- ЛПВП $\leq 0,9$ (мальчики) и $\leq 1,03$ (девочки) ммоль/л;
- ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л.

Коэффициент атерогенности, отражающий соотношение холестерина атерогенных липопротеинов к холестерину антиатерогенных липопротеинов, рассчитывался по формуле [Климов А.Н., 1977]:

$$КА = (ОХ - ЛПВП) / ЛПВП$$

КА определялся как высокий при значении $\geq 3,0$.

Исследование углеводного обмена включило определение концентрации глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ).

Согласно рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков для детского возраста (2015) верхний лимит нормального значения глюкозы равен 5,5 ммоль/л, нижний – 3,3 ммоль/л [Александров А.А., 2015; American Diabetes Association, 2010]. Значения выше или ниже указанных считались повышенными или пониженными соответственно.

ПГТТ проводили по методике ВОЗ, включающей пероральный прием раствора глюкозы в воде (250 мл) из расчета 1,75 г глюкозы на кг массы тела (но не более 75 г) после минимум 8-часового голодания и двукратный забор крови натощак и через два часа после глюкозной нагрузки [World Health Organization, 1999; Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков, 2020]. Для предотвращения гликолиза определение концентрации глюкозы проводилось сразу после взятия крови. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) определялось при значениях глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 часа после ПГТТ. Нарушенная гликемия натощак (НГН) – при 5,6 – 6,9 ммоль/л [Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков, 2020; American Diabetes Association, 2010].

Значения $HbA_{1c} \geq 5,7$ считались высокими согласно рекомендациям Европейского общества педиатров-эндокринологов [Styne D.M., 2017].

Состояние метаболизма белков оценивалось по значениям общего белка в сыворотке крови. Метаболизм пуринов оценивался, используя показатель мочевой кислоты в сыворотке крови. Функциональное состояние печени определялось по общему билирубину и ферментам аланинаминотрансферазе (АЛТ) и аспаратаминотрансферазе (АСТ).

Нормативные значения АЛТ скорректированы согласно рекомендациям Европейского общества педиатров-эндокринологов, и крайние значения составили 25 Е/л для мальчиков и 22 Е/л для девочек [Schwimmer J.B., 2010; Styne D.M., 2017]. Данная поправка сделана с учетом данных о наличии гистологических изменений печени, в том числе прогрессирующего фиброза, у мальчиков с уровнем АЛТ = 26-50 Е/л и девочек с АЛТ = 23-44 Е/л [Molleston J.P., 2014]. Референсные значения, общего белка, мочевой кислоты, АСТ, и общего билирубина определены с учетом пола и возраста с предварительной конвертацией значений из мг/дл в мкмоль/л при необходимости [Lockitch G., 1988; Meites S., 1989; Laboratory Procedure Manual – CDC. Total Bilirubin, Uric Acid, Aspartate Aminotransferase; ARUP Laboratories].

Иммуноферментное исследование крови

Иммуноферментные исследования проведены в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск (заведующий лабораторией – д.м.н., профессор Шолохов Л.Ф.). Отбор образцов крови проводили с помощью одноразовых вакуумных систем из локтевой вены, после 15-минутного отдыха, натощак, с 8 до 9 часов утра. После взятия венозная кровь была своевременно доставлена в лабораторию. При комнатной температуре время доставки не превышало 60 мин после взятия крови. В случаях, когда доставка крови осуществлялась в течение дня, она хранилась при температуре от плюс 4°C до плюс 6°C (в холодильнике) и далее в специальных транспортных контейнерах доставлялась в лабораторию. Сыворотку крови для исследований получали путем центрифугирования пробирок при 3000 об/мин в течение 10 минут. Полученная

сыворотка хранилась в одноразовых пробирках типа «Eppendorf» при минус 25°C, размораживание при необходимости производили не более одного раза. Концентрацию инсулина определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов «Accu-Bind Elisa Microwells INSULIN» («Monobind Inc.»), США).

Для оценки инсулинорезистентности использовался индекс HOMA-IR, который рассчитывался по формуле: $HOMA-IR = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ [Matthews D.R., 1985]. Инсулинорезистентность определялась при значениях индекса $\geq 3,2$ согласно «Федеральным клиническим рекомендациям (протоколам) по ведению детей с эндокринными заболеваниями» (2014 г.) [Андрианова Е.А., 2014]. Помимо этого проведена оценка сывороточных концентраций инсулина и индекса HOMA-IR с учетом пола и стадии полового созревания для более точной референсной оценки данных показателей [Varja S., 2011]. Значения считались высокими, если они превышали 90 перцентиль, и низкими – при значениях ниже 10 перцентиля.

2.3.3 Метагеномное секвенирование ампликонов V3-V4 переменных участков гена 16S рРНК кишечной микробиоты

Для оценки видового состава микробиоты кишечника проведены молекулярно-генетические исследования. Пробоподготовку образцов фекалий и выделение суммарной ДНК проводили в лаборатории микробиома и микроэкологии (заведующая лабораторией – к.б.н. Белькова Н.Л.) согласно требованиям проекта международного консорциума «Международные стандарты микробиома человека» (International Human Microbiome Standards, IHMS) по стандартным операционным процедурам «IHMS SOP 03 V2», «IHMS SOP 06 V2». Стандарт «IHMS SOP 03 V2» предполагает сбор фекалий пациентом, транспортировку и дальнейшую пробоподготовку в лабораторных условиях в период от 4 до 24 часов. Стандарт «IHMS SOP 06 V2» предполагает протокол «Q» для выделения ДНК из фекальных образцов с использованием циркониевых шариков (BeadBug™, 0,5 mm Zirconium beads, Sigma, США) и набора для выделения ДНК «QIAamp DNA stool kit» («Qiagen», Германия) согласно протоколу

производителей. Качество ДНК оценивали в 1% агарозном гель-электрофорезе, концентрацию – на спектрофотометре NanoDrop™ («Thermo Scientific», США) [Belkova N., 2020].

Метагеномный анализ ампликонов проведен в компании «Novogene» (Китай). Анализировали V3–V4 переменные районы гена 16S рРНК.

По результатам метагеномного секвенирования ампликонов для данной выборки суммарно определено 3 478 117 последовательности. После первичного анализа данных, включающего выравнивание, удаление коротких и химерных последовательностей, а также прекластеризацию, было оставлено 3 299 138 последовательностей со средней длиной 417 нуклеотидов. Количество чтений в образцах варьировало от 53 978 до 73 516. Проведена нормализация образцов. Всего было выделено 1 498 флотипов при кластерном расстоянии 0,03, при этом число флотипов в каждом образце составило от 441 до 680.

Анализ альфа-разнообразия выполняли в программе «Mothur» и «QIIME» (V1.7.0) [Caporaso J.G., 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» (V1.2.7) [Magoč T., 2011] и «UPARSE» (V7.0.1001) [Edgar R.C., 2013]. Последовательности с гомологией $\geq 97\%$ были определены в одну операционную таксономическую единицу (ОТЕ). Ближайших гомологов определяли по референсной базе данных «SILVA» с аннотацией на каждом таксономическом уровне (Threshold:0.8~1) (phylum, class, order, family, genus, species) [Quast C., 2013].

Относительная представленность бактерий изображена в диаграммах Венна и тепловых картах с дендрограммами, отображающими филогенетическое положение штаммов. Столбцы в тепловой карте соответствуют пациентам, иерархически кластеризованным по сходству состава, строки показывают

филотип в порядке возрастания суммарного процента представленности по всей выборке сверху вниз. Для исследования взаимосвязей между тремя и более переменными использованы тернарные графики (треугольная диаграмма).

2.3.4 Методы статистической обработки

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных проводился с помощью программы «Statistica 6.0». Качественные данные представлены в абсолютных значениях и процентных долях. Количественные параметры выборки прошли проверку на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W test) для небольших выборок ($n < 50$). 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 непарного t-теста Стьюдента (t-test) для независимых выборок, количественные непараметрические признаки сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Качественные данные сравнивались в таблицах сопряженности с помощью критерия χ^2 Пирсона и указывались в абсолютных значениях и процентных долях. Если сравниваемые частоты минимальных ожидаемых явлений были менее 10, использовался односторонний точный критерий Фишера (one-tailed Fisher exact probability test).

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 (Levene's test). Для апостериорного анализа использован тест Тьюки (Tukey's HSD). Сравнение данных, отклоняющихся от нормального распределения для трех и более совокупностей, выполнено с помощью критерия Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) с апостериорным сравнением с помощью

критерия Манна-Уитни [Унгуряну Т.Н., 2014]. Нормально распределенные данные в группах, объемом менее 30 наблюдений, сравнивались также критерием Краскела-Уоллиса [Унгуряну Т.Н., 2014].

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

Для оценки степени взаимосвязей параметров проводился корреляционный анализ с вычислением непараметрического r -коэффициента ранговой корреляции Спирмена при выборке $n < 30$ (Spearman correlation analysis). Оценка тесноты связи: $0,01 \leq r \leq 0,29$ – слабая теснота связи; $0,3 \leq r \leq 0,69$ – умеренная теснота связи; $0,7 \leq r \leq 1,00$ – высокая теснота связи. При положительном значении r связь определялась как положительная, при отрицательном r – отрицательная корреляционная связь. Достоверность корреляционных связей считалась установленной при $p < 0,05$.

Метагеномные данные считались как непараметрические и обрабатывались соответствующими статистическими критериями [Odintsova V., 2017]. Для сравнительной оценки состава микробиоты кишечника проанализированы бактериальные таксоны с ненулевыми значениями для каждого участника, и встречавшиеся более чем в 0,01% от общего состава метагенома. Сравнение результатов анализа кишечной микробиоты в группах – попарное с помощью критерия Манна-Уитни. Визуализация данных осуществлялась с помощью программ «Microsoft Excel», «Heatmapper» [Babicki S., 2016], RAW Graphs 2.0 Beta [RAW Graphs 2.0 Beta], «DataTab» [Статистический калькулятор «DataTab»].

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ОЖИРЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ С УЧЕТОМ СПОСОБА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

3.1 Общая характеристика подростков

Всего в исследование вошло 393 подростка с диагнозом «ожирение»: 38,4% (n = 151) мальчиков и 61,5% (n = 242) девочек, средний возраст – 14,15±2,02 лет. Средние значения ИМТ составили 32,21±4,06 кг/м², SDS ИМТ – 2,64±0,47, САД – 122,84±12,88 мм рт. ст., ДАД – 71,76±8,98 мм рт. ст. Половина подростков имела ожирение 1 степени (49,3%, n = 194), треть – 2 степень (32,6%, n = 128), остальные 16,6% (n = 65) и 1,5% (n = 6) – 3 и 4 степени 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, и у 1,2% подростков (n = 5) – с 15 до 17 лет. Преобладающее большинство подростков страдали ожирением более 5 лет (67,0%, n = 263), 17,5% (n = 69) и 14,4% (n = 57) – в течение 3-5 и 1-3 лет соответственно, 1,0% (n = 4) подростков – менее одного года. Ожирение у родственников наблюдалось у 84,0% подростков (n = 267). Гиперурикемия отмечена для 17,3% подростков (n = 28), дислипидемия – для 17,4% (n = 59), инсулинорезистентность (НОМА-IR) – для 39,0% подростков (n = 66).

3.2 Оценка клинических и лабораторных характеристик у подростков с ожирением, рожденных с помощью кесарева сечения

Для изучения особенностей течения ожирения у подростков, рожденных с помощью КС, методом сплошной выборки в соответствии с критериями включения нами отобрано 356 историй болезни. В зависимости от способа родоразрешения выборка разделилась на группу подростков с ожирением, рожденных с помощью КС (n = 71), и группу подростков с ожирением, рожденных вагинально (n = 285), таким образом, оказалось, что 20,0% подростков с ожирением рождены оперативным путем. Оптимальное число оперативных родов

по медицинским показаниям – не более 10–15% [Серов В.Н., 2018; Воерма Т., 2018]. Между тем, в связи с глобальной тенденцией увеличения частоты применения КС, эта цифра в среднем по миру составляет 21,0%, достигая 44,3% в наименее развитых странах Латинской Америки и странах Карибского бассейна [Воерма Т., 2018]. По результатам нашего исследования видно, что доля оперативных родов среди подростков с ожирением оказалась высокой, что отражает тенденцию более частого применения КС в сравнении с рекомендованным.

Сравнение клинических и лабораторных характеристик подростков с ожирением с учетом способа родоразрешения представлено в Таблицах 1-3. Между группами отсутствовали различия по возрасту: средний возраст составил $13,87 \pm 1,97$ лет в группе подростков с ожирением, рожденных с помощью КС, и $14,27 \pm 1,97$ лет в группе естественных родов. В группе рожденных с помощью КС преобладали мальчики, а в группе естественных родов – девочки ($p = 0,01$). Исследования показывают, что мальчики чаще, чем девочки, появляются на свет оперативным путем [Melamed N., 2010], что, скорее всего, связано с их более высокой массой тела при рождении. Макросомия, в свою очередь, может повышать риск ожирения в раннем детском возрасте [Pan X.F., 2019]. Однако статистически достоверной разницы между группами по соматотипам не было найдено, поэтому нельзя с точностью сказать, что мальчики-подростки с ожирением появились на свет путем КС по медицинским показаниям за счет того, что имели макросоматотип. С другой стороны, учитывая тот факт, что в детском и подростковом возрасте распространенность ожирения у мальчиков выше по сравнению с девочками [Inchley J., 2017], и имеют место быть более тяжелые нарушения жирового обмена [Ахмедова Р.М., 2015], выявленные различия по полу могут отражать общую тенденцию превалирования ожирения среди мальчиков. Однако подобная закономерность не наблюдается в группе вагинальных родов. В работах коллег стоит отметить мета-анализ Darmasseelane K. et al., в котором также не показано различий по ИМТ между рожденными вагинально и оперативно в зависимости от пола [Darmasseelane K., 2014]. Так как исследование

проводилось среди взрослой популяции, возможно, с возрастом гендерные отличия сглаживаются из-за нарастающего числа других факторов, влияющих на формирование ожирения, и наблюдаемые нами различия по полу являются преходящими. Таким образом, КС может выступать независимым предрасполагающим фактором, способствующим увеличению массы тела у мальчиков-подростков.

Преждевременные роды, высокая масса тела при рождении могут способствовать формированию избыточного веса в периоде детства [Veharoglu A., 2017]. В нашем исследовании большинство детей были рождены в срок – на 40 неделе, от первых родов и первой беременности. Масса тела и рост при рождении, баллы по шкале Апгар в обеих группах были сходными (Таблица 1).

Ранний неонатальный период протекал без особенностей и без отличий по группам: первый крик сразу после родов, баллы по шкале Апгар – 7 [7; 8] на первой минуте и 8 [8; 9] – на пятой для обеих групп. Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) встречалась менее чем в 10% для обеих групп. Масса тела и рост при рождении в группе подростков, рожденных путем КС и естественных родов, оказались сопоставимы: $3417,46 \pm 564,21$ г и $3404,51 \pm 488,01$ г – средние значения массы тела; $52,14 \pm 2,57$ см и $52,03 \pm 2,65$ см – средние значения роста соответственно. Оценивая соматотипы, обнаружено, что 11,4% участников, рожденных путем КС, относились к макросоматотипу по сравнению с 7,3% подростков, рожденных естественным путем, однако без статистической разницы между группами ($p = 0,25$). Антибиотикотерапия в период новорожденности применялась менее чем в 5% случаев, как для рожденных вагинально, так и рожденных оперативно ($p = 0,5$). Применение антибиотикотерапии на первом году составило более 20% для обеих групп, что выше по сравнению с периодом новорожденности (3,3% у подростков, рожденных естественным путем и отсутствие антибиотикотерапии у подростков, рожденных оперативно).

При анализе питания в ранний постнатальный период выявлено, что средняя длительность ГВ составила $7,33 \pm 7,01$ месяцев для подростков, рожденных путем КС, и $9,57 \pm 9,99$ месяцев для тех, кто был рожден вагинально.

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 ($p < 0,0001$). Известно, что КС связано с поздним началом и ранним прекращением ГВ [Saaka M., 2020], что подтверждают результаты нашего исследования. Отсроченное ГВ, в свою очередь, влияет на становление здоровой кишечной микробиоты. Все это в совокупности может привести к долгосрочным изменениям в микробиоте кишечника и способствовать развитию ожирения [Савчук Д.В., 2019].

При оценке генеалогического анамнеза установлено, что более половины матерей подростков, рожденных путем КС, имели ожирение (55,4%), в то время как для матерей, имевших родоразрешение через естественные родовые пути, эта цифра составила 37,3% ($p = 0,008$). Материнское ожирение влияет на выбор акушерской тактики в пользу КС [Chu S.Y., 2007]. Также известно, что материнское ожирение является сильнейшим предрасполагающим фактором развития ожирения у детей на ранних этапах развития [Конь И.Я., 2016; Veharoglu A., 2017]. В нашем исследовании не были учтены конфаундеры, однако в других работах показано, что даже после учета поправок на антенатальные факторы сила влияния материнского ожирения остается неизменной [Veharoglu A., 2017]. Это подтверждает высокую значимость роли наследственности в патогенезе ожирения. Распространенность ожирения среди других родственников в обеих группах была схожей – более 80% родственников по обеим линиям родства имели ожирение. Стоит отметить, что текущие исследования по изучению взаимосвязи генеалогической отягощенности по ожирению и способа родоразрешения ограничиваются сбором анамнеза у матери. В свою очередь в данном диссертационном исследовании учитывалась родословная трех поколений, включая ребенка.

В возрасте одного года у подростков, рожденных как от оперативных родов, так и от вагинальных, наблюдалась избыточная масса тела – SDS ИМТ $1,46 \pm 1,02$ и $1,39 \pm 1,49$ соответственно ($p = 0,86$). Для большинства подростков (более 40%) в обеих группах ожирение дебютировало в возрасте 6-10 лет и его

продолжительность составила более 5 лет ($p > 0,05$). Для трети подростков исследования дебют ожирения пришелся до шести лет. Шесть лет считается критическим периодом ребенка, при котором наблюдается минимальное значение ИМТ, и манифестирование ожирения в это время является фактором риска развития ожирения во взрослом периоде, а также в подростковом возрасте [Васюкова О.В., 2019]. Так, Герасимчик О.А. показано, что для подростков возраст возникновения ожирения до шести лет является предиктором формирования ранних нарушений углеводного и жирового обменов и ассоциированной с ожирением патологии [Герасимчик О.А., 2020]. Таким образом, в нашем исследовании не показано, что способ родоразрешения не повлиял на весовые характеристики подростков в период раннего детства, поскольку как рожденные вагинально, так и оперативно имели избыточную массу тела в возрасте года.

Основные антропометрические показатели не отличались у подростков исследуемых групп. На момент проведения исследования SDS ИМТ у подростков, рожденных путем КС, составил $2,61 \pm 0,45$, в группе естественных родов – $2,64 \pm 0,47$ ($p = 0,57$). 53,5% детей, рожденных путем КС, и 49,5% рожденных вагинально, имели 1 степень ожирения. Наши результаты находятся в согласии с крупными проспективными исследованиями, которые также не выявили различий в значениях ИМТ и ОТ у рожденных оперативно или вагинально [Mamun A.A., 2013; Masukume G., Khashan A.S., 2019]. В британском исследовании «The Millennium Cohort Study» ($n = 18\ 827$) значение ИМТ с учетом ряда анамнестических конфаундеров у детей, рожденных оперативным путем, не отличалось от ИМТ рожденных вагинально за период наблюдения с 3 до 14 лет [Masukume G., Khashan A.S., 2019]. В исследовании Rerkasem A. et al. показано, что значения ИМТ у взрослых, рожденных как с помощью КС, так и путем естественных родов, были схожими, [Rerkasem A., 2021].

При использовании дополнительных показателей, позволяющих оценить метаболические нарушения (индекс ОТ/рост), обнаружено, что, по сравнению с рожденными вагинально, частота встречаемости абдоминального ожирения у подростков, рожденных с помощью КС, значимо выше (87,3% и 96,4%

соответственно, $p = 0,03$). Это можно объяснить тем, что в группе оперативных родов преобладали мальчики, а, как известно, формирование висцерального характера жировоголожения более характерно для мужского пола [Куляшова А.В., 2015]. Стоит отметить, что при анализе отечественной и зарубежной литературы не обнаружены исследования, рассматривающие в контексте способа родоразрешения индекс ОТ/рост как показатель, более тесно связанный с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем ОТ. Также сильной стороной настоящего диссертационного исследования является то, что в данном контексте были рассмотрены время манифестирования ожирения, его длительность и степень.

По другим клиническим параметрам – ОТ, ОБ, индексу ОТ/ОБ, АД и шкале Таннера – статистических отличий между группами не отмечено. Как для подростков с ожирением, рожденных как с помощью КС, так и для рожденных естественным путем, отмечено высокое нормальное АД (среднее САД – $123,16 \pm 12,97$ мм рт. ст. и $122,74 \pm 13,06$ мм рт. ст. соответственно). Некоторые исследования [Rerkasem A., 2021] показывают, что у рожденных путем КС распространенность предгипертонии и гипертонии в 2,5 раза выше, чем у рожденных вагинально ($p = 0,003$), что не подтвердили наши результаты ($p = 0,81$), и может объясняться наличием ожирения у подростков обеих групп [Wühl E., 2019].

В ходе оценки лабораторных параметров подростков с учетом способа родоразрешения не выявлено статистически значимых различий между группами (Таблица 2 и Таблица 3). У подростков с ожирением, рожденных как с помощью КС, так и вагинальных родов, в большей степени имелись нарушения метаболизма глюкозы, и в меньшей – липидов и белков. Значения глюкозы выше референсных отмечены в 11-15% случаев, распространенность НГН и НТГ была у 9-11% и 10-14% подростков соответственно в обеих группах. Гликированный гемоглобин оказался повышен для 33,3% подростков, рожденных путем КС, и 20,6% рожденных естественным путем. Значения инсулина в обеих группах оказались выше нормы для 42% подростков, инсулинорезистентность с учетом пола и

стадии полового созревания составила 38-42%. Без учета пола и стадии полового созревания [по Андрианова Е.А., 2014] инсулинорезистентность определялась у всех подростков ($\text{НОМА} \geq 3,2$). Дислипидемия наблюдалась в 16,0-22,0% случаев в обеих группах. От 20% до 22% подростков имели высокие значения ОХ и ТГ, около 13% – низкий ЛПВП, 10-13% – высокий ЛПНП, 18% – высокий коэффициент атерогенности. При использовании дополнительных референсных значений липопротеинов на каждый год жизни подростка с учетом пола [Jolliffe С. J., 2006], выявлено большее число подростков с изменениями в липидограмме (Таблица 3), однако без различий между группами ($p = 0,05$). Высокий ЛПНП встретился у 63,2% подростков рожденных путем естественных родов, и у 49,1% рожденных с помощью КС. У подростков обеих групп ОХ оказался повышен в 32-36% случаев, показатели ТГ остались на прежнем уровне 19-20%. После перерасчета низкий ЛПВП стал встречаться чаще в пять раз у подростков обеих групп и составил 71-75%. Другие показатели метаболизма: общий белок был повышен не более чем в 5% случаев, мочевая кислота – в 16-22%. При оценке печёночных ферментов и билирубина, выявлено, что у 85-94% подростков состояние печени находится в пределах нормы. Исследования среди взрослой популяции также показывают схожие значения глюкозы, инсулина, НОМА-IR и липидного профиля вне зависимости от способа родоразрешения [Rerkasem А., 2021].

При размышлении над причинами ожирения у подростков, рожденных путем КС, в контексте данных результатов, возникает вопрос: что же вносит наибольший вклад – материнское ожирение или оперативные роды? С одной стороны, ожирение есть процесс дисбаланса потребления и расхода энергии с сильным генетическим компонентом и его формирование у подростка с высокой долей вероятности обусловлено унаследованными от матери особенностями метаболизма. С другой стороны, принимая во внимание гигиеническую гипотезу, увеличение массы тела у детей, рожденных оперативным путем, можно рассматривать как следствие нарушенной микробной колонизации. Помимо этого, при оперативных родах не происходит естественного процесса передачи

материнских микроорганизмов ребенку, а также опосредованно КС нарушает одно из самых главных условий полноценного питания новорожденного – прикладывание к груди матери сразу после рождения, с последующим сокращением продолжительности ГВ. И это подводит исследование к анализу второго фактора развития ожирения – длительности ГВ.

Материалы данной подглавы изложены в статье Новикова, Е.А. Ожирение у подростков, рожденных путем кесарева сечения / Е.А. Новикова, Л.В. Рычкова, А.В. Погодина [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2021. – Т. 19, № 6. – С. 33–40. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-6-33-4 [Новикова Е.А., 2021].

Таблица 1 – Клинико-анамнестические параметры подростков с учетом способа родоразрешения

Способ родоразрешения Показатель	Оперативные роды (n = 71)	Естественные роды (n = 285)	p
Пол: мужской женский	36 (50,7%) 35 (49,3%)	98 (34,4%) 187 (65,6%)	0,01 ^{b,*}
Возраст, лет	13,87±1,97	14,27±1,97	0,13 ^a
Особенности раннего анамнеза			
Длительность беременности, недель	40 [39; 40]	40 [39; 40]	0,48 ^d
Паритет беременности: 1 2 3 и больше	31 (44,3%) 18 (25,7%) 21 (30%)	141 (50%) 58 (20,6%) 83 (29,4%)	0,59 ^b
Паритет родов: 1 2 3 и больше	47 (67,1%) 19 (27,1%) 4 (5,7%)	181 (65,8%) 72 (26,2%) 22 (8%)	0,81 ^b
Масса тела при рождении, г	3417,46± 564,21	3404,51±488,01	0,85 ^a
до 2500 г 2500-4000г более 4000 г	4 (5,7%) 58 (82,9%) 8 (11,4%)	8 (2,9%) 247 (89,8%) 20 (7,3%)	0,25 ^b
Рост при рождении, см	52,14±2,57	52,03±2,65	0,81 ^a
менее 47 см 47-52 см более 52 см	1 (1,9%) 30 (57,7%) 21 (40,4%)	3 (1,7%) 104 (57,1%) 75 (41,2%)	0,99 ^b
Оценка по шкале Апгар на первой минуте, баллы	7 [7; 8]	7 [7; 8]	0,59 ^d
Оценка по шкале Апгар на пятой минуте, баллы	8 [8; 9]	8 [8; 9]	0,94 ^d
ЗВУР:			0,35 ^c

нет	46 (95,8%)	154 (92,8%)	
да	2 (4,2%)	12 (7,2%)	
Ребенок закричал сразу:			
нет	3 (7,3%)	11 (5,9%)	0,47 ^c
да	38 (92,7%)	177 (94,1%)	
Прикладывание к груди после рождения:			
в первые сутки	24 (44,4%)	180 (85,3%)	0,0001 ^{b,*}
позже	28 (51,9%)	27 (12,8%)	
не прикладывался вообще	2 (3,7%)	4 (1,9%)	
Ребенок взял грудь:			
активно	32 (88,9%)	124 (96,9%)	0,15 ^b
вяло	3 (8,3%)	3 (2,3%)	
не взял	1 (2,8%)	1 (0,8%)	
Длительность ГВ, мес.	7,33±7,01	9,57±9,99	0,14 ^a
0-3,9	19 (38,8%)	66 (36,9%)	0,29 ^b
4,0-5,9	7 (14,3%)	11 (6,1%)	
6,0-11,9	10 (20,4%)	35 (19,6%)	
12,0 и более	13 (26,5%)	67 (37,4%)	
Антибиотикотерапия в период новорожденности:			
нет	23 (100%)	87 (96,7%)	0,5 ^c
да	0 (0%)	3 (3,3%)	
Антибиотикотерапия на 1м году:			
нет	4 (80%)	13 (65%)	0,47 ^c
да	1 (20%)	7 (35%)	
Масса тела в год, кг	11,35±1,06	11,1±1,5	0,44 ^a
ИМТ в год, кг/м ²	19,0±1,72	18,91±2,23	0,88 ^a
SDS ИМТ в год	1,46±1,02	1,39±1,49	0,86 ^a
Генеалогический анамнез			
Есть ли ожирение у родственников?			
нет	7 (10,8%)	43 (17,1%)	0,15 ^c
да	58 (89,2%)	209 (82,9%)	

Наследование ожирения по первой линии родства (брат, сестра, мать): нет да	15 (23,1%) 50 (76,9%)	96 (38,1%) 156 (61,9%)	0,02 ^{b,*}
Наследование ожирения по второй линии родства (бабушка по матери/по отцу, дед по матери/по отцу): нет да	29 (44,6%) 36 (55,4%)	131 (52%) 121 (48%)	0,29 ^b
Ожирение у брата пробанда: нет да	63 (96,9%) 2 (3,1%)	245 (97,2%) 7 (2,8%)	0,58 ^c
Ожирение у сестры пробанда: нет да	64 (98,5%) 1 (1,5%)	239 (94,9%) 13 (5,1%)	0,18 ^c
Ожирение у матери пробанда: нет да	23 (44,6%) 36 (55,4%)	158 (62,7%) 94 (37,3%)	0,008 ^{b,*}
Ожирение у отца пробанда: нет да	37 (56,9%) 28 (43,1%)	157 (62,3%) 95 (37,7%)	0,43 ^b
Ожирение у бабушки пробанда по матери: нет да	44 (67,7%) 21 (32,3%)	176 (69,8%) 76 (30,2%)	0,74 ^b
Ожирение у бабушки пробанда по отцу: нет да	49 (75,4%) 16 (24,6%)	201 (79,8%) 51 (20,2%)	0,44 ^b
Ожирение у дедушки пробанда по отцу: нет да	57 (87,7%) 8 (12,3%)	222 (88,1%) 30 (11,9%)	0,54 ^c
Ожирение у дедушки пробанда по матери: нет да	58 (89,2%) 7 (10,8%)	231 (91,7%) 21 (8,3%)	0,54 ^c

Клинико-антропометрические характеристики			
Дебют ожирения:			
до 6 лет	17 (31,5%)	85 (37,6%)	0,8 ^b
6-10 лет	23 (42,5%)	94 (41,6%)	
11-14 лет	13 (24,1%)	44 (19,5%)	
15-17 лет	1 (1,9%)	3 (1,3%)	
Болен ожирением в течение:			
менее 1 года	1 (2%)	2 (1%)	0,25 ^b
1-3 года	9 (17,6%)	22 (11%)	
3-5 лет	13 (25,5%)	37 (18,5%)	
более 5 лет	28 (54,9%)	139 (69,5%)	
Масса тела, кг	87,39±17,8	89,1±16,13	0,43 ^a
Рост, см	164,85±10,79	165,89±9,76	0,43 ^a
ИМТ, кг/м ²	31,85±3,68	32,22±4,08	0,48 ^a
SDS ИМТ	2,61±0,45	2,64±0,47	0,57 ^a
SDS рост	0,21±1,09	0,27±1,06	0,69 ^a
Степень ожирения:			
1	38 (53,5%)	141 (49,5%)	0,83 ^b
2	20 (28,2%)	97 (34%)	
3	12 (16,9%)	43 (15,1%)	
4	1 (1,4%)	4 (1,4%)	
ОТ, см	93,98±10,16	92,69±10,61	0,41 ^a
Перцентиль ОТ	98 [96; 99]	97 [95; 99]	0,1 ^d
ОБ, см	105,03±9,46	104,11±13,13	0,68 ^a
ОТ/ОБ	0,91±0,09	0,9±0,11	0,42 ^a
ОТ/рост	0,57±0,05	0,56±0,06	0,25 ^a
ОТ/рост ≥ 0,5 (абдоминальное ожирение):			
нет	2 (3,6%)	29 (12,7%)	0,03 ^{c,*}
есть	54 (96,4%)	199 (87,3%)	
Шкала Таннера, баллы			
1	6 (9,5%)	16 (6,2%)	0,56 ^b

2	7 (11,1%)	17 (6,6%)	
3	6 (9,5%)	22 (8,5%)	
4	29 (46%)	126 (48,8%)	
5	15 (23,8%)	77 (29,8%)	
САД, мм рт. ст.	123,16±12,97	122,74±13,06	0,81 ^a
ДАД, мм рт. ст.	70,61±8,78	71,97±9,37	0,27 ^a

Примечание: ^a – t-тест Стьюдента, ^b – χ^2 Пирсона, ^c – точный критерий Фишера (односторонний), ^d – критерий Манна-Уитни, * – различия статистически значимы. SDS ИМТ (standard deviation score) – стандартное отклонение индекса массы тела, ЗВУР – задержка внутриутробного развития, ГВ – грудное вскармливание, ОБ – объем бедер, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 2 – Лабораторные параметры подростков с ожирением с учетом способа родоразрешения

Показатель	Способ родоразрешения	Оперативные роды (n = 71)	Естественные роды (n = 285)	p
Метаболизм глюкозы				
Глюкоза, ммоль/л		4,89±0,6	4,89±0,6	0,99 ^a
ниже нормы		1 (1,4%)	1 (0,4%)	0,45 ^b
норма		62 (87,3%)	240 (85,1%)	
выше нормы		8 (11,3%)	41 (14,5%)	
Инсулин, мЕд/л		19,79±11,82	19,93±13,26	0,95 ^a
ниже нормы		2 (5,5%)	9 (6,6%)	0,97 ^b
норма		19 (52,8%)	70 (51,1%)	
выше нормы		15 (41,7%)	58 (42,3%)	
Индекс НОМА-IR		4,36±2,81	4,43±3,13	0,88 ^a
ниже нормы		2 (5,5%)	10 (7,4%)	0,87 ^b

норма выше нормы	19 (52,8%) 15 (41,7%)	74 (54,8%) 51 (37,8%)	
HbA _{1c} , %	5,33±0,66	5,15±0,64	0,22 ^a
норма выше нормы	18 (66,7%) 9 (33,3%)	77 (79,4%) 20 (20,6%)	0,13 ^c
ПГТТ I, ммоль/л	5,0±0,53	4,93±0,58	0,4 ^a
норма НГН	55 (88,7%) 7 (11,3%)	213 (91,4%) 20 (8,6%)	0,33 ^c
ПГТТ II, ммоль/л	6,37±1,09	6,56±1,15	0,25 ^a
норма НТГ	56 (90,3%) 6 (9,7%)	200 (85,8%) 33 (14,2%)	0,24 ^c
Метаболизм липидов			
ОХ, ммоль/л	4,44±0,84	4,52±0,8	0,48 ^a
норма высокий	54 (79,4%) 14 (20,6%)	226 (81,3%) 52 (18,7%)	0,72 ^b
ТГ, ммоль/л	1,13±0,50	1,14±0,48	0,91 ^a
норма высокий	53 (77,9%) 15 (22,1%)	212 (79,7%) 54 (20,3%)	0,75 ^b
ЛПВП, ммоль/л	1,34±0,32	1,38±0,39	0,39 ^a
протективный низкий	58 (86,6%) 9 (13,4%)	228 (87,4%) 33 (12,6%)	0,5 ^c
ЛПНП, ммоль/л	2,58±0,65	2,63±0,69	0,61 ^a
норма высокий	58 (85,6%) 9 (13,4%)	233 (90%) 26 (10%)	0,27 ^c
Дислипидемия			0,26 ^b

нет	53 (77,9%)	226 (83,7%)	
есть	15 (22,1%)	44 (16,3%)	
КА	2,44±0,89	2,44±0,97	0,98 ^a
норма	55 (82,1%)	213 (82,2%)	0,98 ^b
высокий	12 (17,9%)	46 (17,8%)	
Метаболизм белков			
Общий белок, г/л	72,59±4,60	72,47±5,04	0,89 ^a
ниже нормы	2 (4,4%)	10 (6,1%)	0,91 ^b
норма	41 (91,1%)	147 (89,6%)	
выше нормы	2 (4,4%)	7 (4,3%)	
Метаболизм пуринов			
Мочевая кислота, мкмоль/л	344,02±92,25	336,93±103,94	0,71 ^a
ниже нормы	1 (2,7%)	7 (5,6%)	0,6 ^b
норма	28 (75,7%)	98 (78,4%)	
выше нормы	8 (21,6%)	20 (16%)	
Состояние печени			
Общий билирубин, мкмоль/л	11,28±7,05	11,54±7,05	0,83 ^a
норма	42 (93,3%)	137 (93,2%)	0,64 ^c
высокий	3 (6,7%)	10 (6,8%)	
АЛТ, Ед/л	22,93±15,26	25,25±18,56	0,35 ^a
норма	61 (92,4%)	229 (91,6%)	0,53 ^c
высокий	5 (7,6%)	21 (8,4%)	
АСТ, Ед/л	29,38±17,68	29,93±16,48	0,81 ^a
норма	60 (60,9%)	213 (84,9%)	0,14 ^c
высокий	6 (9,1%)	38 (15,1%)	

Примечание: ^a – t-тест Стьюдента, ^b – χ^2 Пирсона, ^c – точный критерий Фишера (односторонний), * – различия статистически значимы. HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, НОМА (homeostasis model assessment) – модель оценки гомеостаза, IR – инсулинорезистентность, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, КА – коэффициент атерогенности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ОХ – общий холестерин, ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест, ТГ – триглицериды.

Таблица 3 – Липидограмма с использованием референсных значений на каждый год жизни подростка с учетом пола
[Jolliffe C.J., 2006]

Показатель \ Способ родоразрешения	Оперативные роды (n = 71)	Естественные роды (n = 285)	p
ОХ, ммоль/л: норма высокий	37 (63,8%) 21 (36,2%)	170 (68%) 80 (32%)	0,54
ТГ, ммоль/л: норма высокий	47 (81%) 11 (19%)	190 (79,8%) 48 (20,2%)	0,83
ЛПВП, ммоль/л: протективный низкий	14 (24,6%) 43 (75,4%)	66 (28,3%) 167 (71,7%)	0,57
ЛПНП, ммоль/л: норма высокий	29 (50,9%) 28 (49,1%)	85 (36,8%) 146 (63,2%)	0,05

Примечание: сравнение по χ^2 Пирсона. ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды.

3.3 Оценка клинических и лабораторных характеристик у подростков с ожирением и разной длительностью грудного вскармливания

Для оценки клинических и лабораторных характеристик у подростков с ожирением в зависимости от длительности ГВ отобрано 270 историй болезни, содержащих полную информацию о характере вскармливания в грудном возрасте. В зависимости от длительности ГВ общая выборка разделилась на пять групп с соответствующей цифровой кодировкой:

1 группа – подростки с ожирением, никогда не находившиеся на ГВ (0 месяцев) ($n = 12$);

2 группа – подростки с ожирением, находившиеся на ГВ менее четырех месяцев (0,1-3,9 месяцев) ($n = 88$);

3 группа – подростки с ожирением, находившиеся на ГВ от четырех до шести месяцев (4,0-5,9 месяцев) ($n = 23$);

4 группа – подростки с ожирением, находившиеся на ГВ от шести до двенадцати месяцев (6,0-11,9 месяцев) ($n = 51$);

5 группа – подростки с ожирением, находившиеся на ГВ более года (12,0 месяцев) ($n = 96$).

Результаты сравнения по группам представлены в Таблицах 4-6. В целом, 4,0% ($n = 12$) подростков никогда не получали материнское молоко, 9,0% ($n = 23$) находились на ГВ от четырех до шести месяцев, 19,0% ($n = 51$) – от шести до двенадцати месяцев. Большая часть подростков находилась на ГВ до четырех месяцев (33,0%, $n = 88$) и более года (35,0%, $n = 96$). Между группами отсутствовали различия по полу и возрасту. Во всех группах, за исключением группы 4, преобладали мальчики, средний возраст составил от 11,56 до 16,3 лет.

Изучив особенности раннего анамнеза, установлено, что большинство подростков рождены в срок – на 39-40 неделе. Наибольшая доля рожденных с помощью КС встретилась в группе 1 (30,0%), наименьшая – в группе 5 (16,0%) ($p = 0,77$) (Таблица 4).

При анализе паритета беременности обнаружено, что если в группах 1, 2, 4 большинство подростков рождены от первой беременности, то в группах 3 и 5

практически половина подростков рождены от третьей беременности и выше (49,9% и 44,8% соответственно, $p = 0,57$). Структура паритета родов также оказалась неоднородной. Более половины подростков родились от первых родов, при этом в группе 5 по сравнению с другими группами отмечено наибольшее число подростков, рожденных от вторых (33,7%), третьих и более родов (14,3%) ($p = 0,06$).

Баллы по шкале Апгар были сходными: на первой минуте – 7 [7; 7] баллов у подростков из группы 1 и 7 [7; 8] баллов у подростков из групп 2, 3, 4, 5; на пятой минуте оценка по шкале Апгар составила 8 [8; 9] баллов для подростков всех групп. ЗВУР встретилась менее чем в 10,0% у подростков всех групп кроме первой – в ней она отсутствовала. Наименьшая масса тела при рождении была у подростков группы 1 – $3014,17 \pm 759,13$ г, наибольшая – у подростков из группы 4 – $3538,25 \pm 419,42$ г ($p = 0,006$). Интересно, что среди подростков из группы 1 (длительность ГВ = 0 месяцев), также отмечена высокая доля родившихся преждевременно (до 25,0% всех подростков рождены на сроке 36 недель) и родившихся с малой массой тела (16,7%), а среди подростков в группе 4 (длительность ГВ = от 6 до 12 месяцев) таких не было. Низкий вес при рождении можно объяснить недоношенностью у четверти подростков этой группы, а также рождением с помощью КС, что в совокупности может препятствовать становлению ГВ [Saaka M., 2020].

Антибиотикотерапия у подростков из группы 1 по сравнению с остальными применялась чаще как в период новорожденности, так и в течение первого года жизни: 20,0% и 100% соответственно ($p < 0,05$). У подростков из групп 4 и 5 антибиотикотерапия не применялась за указанный период ($p < 0,05$). Негативный эффект этого события для ребенка в будущем заключается в том, что применение антибиотиков как в раннем, так и в позднем возрасте способствует дисбиозу кишечной микробиоты. Так, в исследовании Yassour M. et al. показано низкое разнообразие микробиоты кишечника детей, получавших несколько курсов антибиотиков на протяжении первых трех лет жизни. Помимо этого, авторы подчеркивают важность способа родоразрешения, за счет изменений в структуре

кишечной микробиоты у детей, рожденных путем КС, в первые 6-18 месяцев жизни, за счет отсутствия представителей рода *Bacteroides* [Yassour M., 2016].

Ожидаемо, что среди подростков, находившихся на ГВ более одного дня (группы 2-5), не было тех, кто не был приложен к груди после рождения, и напротив, 36,4% подростков, никогда не получавших молоко матери (группа 1), также не были приложены к груди ($p = 0,0001$). Активность младенца при первом прикладывании к груди также значительно отличалась у подростков с разной длительностью ГВ. Подростки, не взявшие грудь сразу после рождения, встретились только в группе 1 (33,3%), вялое сосание отмечено у подростков групп 2 и 3 (6,5% и 12,5% соответственно), активное – у всех подростков 4 и 5 групп ($p = 0,0001$). Очевидно, активное сосание при первом прикладывании к груди способствует более длительному нахождению ребенка на ГВ, вялое сосание или его отсутствие, напротив, ассоциировано с непродолжительным вскармливанием материнским молоком.

Генеалогический анамнез показал, что более 70% родственников по обеим линиям родства имели ожирение. Частота ожирения среди родственников пробанда первой линии родства не отличалась в группах. При изучении наследования ожирения по второй линии родства выявлена высокая распространенность ожирения среди бабушек пробанда по линии отца у подростков из группы 3 – 40%, и низкую у подростков из группы 1 – 9,1% ($p = 0,04$). У отца пробанда из группы 1 также отмечена низкая распространенность ожирения (36,4%), и высокая – в группе 3 (55,0%), однако не имевшая статистической силы ($p = 0,19$). В британском проспективном исследовании состояния здоровья детей грудного возраста «The Millennium Cohort Study» ($n = 18\ 296$) показано, что дети, рожденные от отца с избыточной массой тела, вероятнее всего тоже будут иметь избыточную массу тела в возрасте до трех лет [Weng S.F., 2013]. В совокупности наши результаты и литературные данные указывают на важность в генеалогическом анамнезе подростка с ожирением не только материнской линии (ожирение матери подростка), но и на необходимость учета отцовской линии, и, в частности второй линии родства – бабушки по отцу.

Для большей части подростков во всех группах ожирение дебютировало до 10 лет, его длительность составила более 5 лет. В возрасте года у всех подростков вне зависимости от продолжительности ГВ отмечена избыточная масса тела ($1,0 < \text{SDS IMT} < 2,0$). Интересная закономерность показана Ипполитовой Л.И., заключающаяся в том, что при короткой продолжительности ГВ у детей достоверно чаще выявляется избыток массы тела к году жизни ($\geq 90\%$ перцентиль), что, однако в нашей работе не подтвердилось [Ипполитова Л.И., 2010].

На момент осмотра SDS IMT был схожим для групп и варьировал от 2,05 до 3,18. Большинство подростков имело первую степень ожирения, за исключением подростков из группы 1, в которой преобладала вторая степень ожирения (50,0%). Более 80% подростков всех групп имели абдоминальное ожирение. Средние значения ОТ подростков всех групп были сопоставимы, однако обнаружены значимые отличия для ОБ. Так, минимальные значения ОБ обнаружены у подростков из группы 1 – $96,86 \pm 16,87$ см, максимальные – у подростков из группы 4 – $107,88 \pm 8,65$ см ($p = 0,02$).

При оценке других клинических параметров для большинства подростков отмечены IV-V стадии пубертата по шкале Таннера и высокое нормальное АД для подростков всех групп. В литературе описаны убедительные данные о более низких показателях АД у тех, кто находится на ГВ в течение первого года жизни. Так, в мета-анализе ВОЗ о долгосрочных эффектах ГВ показано достоверное снижение уровня САД на 3,3–9,8 мм рт. ст. у подростков и взрослых, получавших ГВ на первом году жизни, по сравнению с теми, кто имел короткий период ГВ и получал в это время молочные смеси [Horta V.L., 2007]. В нашем исследовании мы не подтвердили эти данные, это вероятнее всего обусловлено тем, что все подростки имели ожирение.

При оценке лабораторных параметров подростков с разной длительностью ГВ определены нарушения метаболизма, характерные для ожирения. Высокие значения глюкозы и распространенность НГН и НТГ у подростков всех групп не превысили 20,0%. Гликированный гемоглобин оказался высок примерно у трети,

значения инсулина и индекса НОМА-IR были выше референсов в половине случаев (Таблица 5).

Около трети подростков всех групп имели дислипидемию за счет высокого ОХ, ТГ, ЛПНП и низкого ЛПВП (Таблица 5). При рассмотрении референсных значений липопротеинов на каждый год жизни подростка с учетом пола [Jolliffe S.J., 2006] обнаружено, что высокий ЛПНП оказался уже не у трети, а у более половины подростков, а низкий ЛПВП – уже у более 70,0% (Таблица 6). Таким образом, изменения в липидограмме подростков в целом характерны для метаболического профиля при ожирении, который, как было показано, не меняется от длительности ГВ. Ряд авторов и крупные мета-анализы показывают нарушения в липидограмме при короткой продолжительности ГВ, однако на фоне нормальной массы тела. Так, в работе Parikh N. I. et al. продемонстрирована прямая связь ГВ с концентрацией ЛПВП у взрослых [Parikh N.I., 2009], а в мета-анализе Horta V.L. et al. показано, что взрослые, имевшие низкую длительность ГВ, имели более высокие значения ОХ [Horta V.L., 2007].

Общий белок как показатель метаболизма белков был повышены не более чем в 7,0% случаев (Таблица 5).

Метаболизм пуринов, представленный показателем мочевой кислоты, примерно для четверти подростков оказался выше нормы (Таблица 5).

Состояние печени (ферменты АЛТ, АСТ, билирубин) у подавляющего большинства подростков (более 80,0%) оказалось в норме (Таблица 5).

Таблица 4 – Клинико-анамнестические параметры подростков с ожирением с учетом длительности грудного вскармливания

Показатель \ Длительность ГВ, мес.	0 (n = 12)	0,1-3,9 (n = 88)	4,0-5,9 (n = 23)	6,0-11,9 (n = 51)	12,0 и более (n = 96)	p
	1	2	3	4	5	
Пол:						
мужской	7 (58,3%)	45 (51,1%)	15 (65,2%)	24 (47,1%)	52 (54,2%)	0,66 ^c
женский	5 (41,7%)	43 (48,9%)	8 (34,8%)	27 (52,9%)	44 (45,8%)	
Возраст	14,17±2,25	14,28±2,02	13,78±2,04	14,26±1,95	13,68±2,12	0,27 ^a
Особенности раннего анамнеза						
Родоразрешение путем:						
естественных родов	7 (70%)	59 (79%)	11 (61%)	35 (78%)	67 (84%)	0,77 ^c
кесарева сечения	3 (30%)	16 (21%)	7 (39%)	10 (22%)	13 (16%)	
Длительность беременности, недель	39 [36; 40]	39,5 [39; 40]	39 [39; 40]	40 [39; 40]	40 [39; 40]	0,18 ^b
Паритет беременности:						
1	7 (63,6%)	47 (53,5%)	9 (41%)	26 (53,1%)	33 (34,4%)	0,57 ^c
2	2 (18,2%)	20 (22,7%)	2 (9,1%)	11 (22,4%)	20 (20,8%)	
3 и больше	2 (18,2%)	21 (23,8%)	11 (49,9%)	12 (24,5%)	43 (44,8%)	
Паритет родов:						
1	8 (72,7%)	67 (76,1%)	15 (65,3%)	31 (64,5%)	47 (51,1%)	0,06 ^c
2	2 (18,2%)	17 (19,3%)	5 (21,7%)	14 (29,2%)	31 (33,7%)	
3 и больше	1 (9,1%)	4 (4,6%)	3 (13%)	3 (6,3%)	14 (14,3%)	
Масса тела при рождении, г	3014,17±759,13 *	3329,39±502,39	3365,64±574,5 1	3538,25±419,4 2*	3476,31±474, 59*	0,006 ^{a,*}
до 2500 г	2 (16,7%)	4 (4,6%)	3 (13%)	0 (0%)	2 (2,1%)	0,11 ^c
2500-4000г	9 (75%)	77 (88,5%)	18 (78,3%)	44 (89,8%)	83 (87,4%)	
более 4000 г	1 (8,3%)	6 (6,9%)	2 (8,7%)	5 (10,2%)	10 (10,5%)	
Рост при рождении, см	49,60±4,22	52,09±2,56	52,19±3,01	52,07±2,82	52,44±2,59	0,056 ^a
менее 47 см	1 (10%)	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0,58 ^c
47-52 см	6 (60%)	38 (55,9%)	12 (57,1%)	25 (61%)	41 (56,9%)	

более 52 см	3 (30%)	29 (42,6%)	9 (42,9%)	16 (39%)	30 (41,7%)	
Оценка по шкале Апгар на первой минуте, баллы	7 [7; 7]	7 [7; 8]	7 [7; 8]	7 [7; 8]	7 [7; 8]	0,44 ^b
Оценка по шкале Апгар на пятой минуте, баллы	8 [8; 9]	8 [8; 9]	8 [8; 9]	8 [8; 9]	8 [8; 9]	0,79 ^b
ЗВУР:						
нет	7 (100%)	57 (90,5%)	17 (89,5%)	41 (95,3%)	68 (95,8%)	0,59 ^c
да	0 (0%)	6 (9,5%)	2 (10,5%)	2 (4,7%)	3 (4,2%)	
Ребенок закричал сразу:						
нет	1 (14,3%)	3 (4,8%)	2 (10%)	3 (8,3%)	1 (1,3%)	0,25 ^c
да	6 (85,7%)	59 (95,2%)	18 (90%)	33 (91,7%)	76 (98,7%)	
Прикладывание к груди после рождения:						
в первые сутки	4 (36,4%)	67 (80,7%)	15 (65,2%)	31 (68,9%)	72 (84,7%)	0,0001 ^{c,*}
позже	3 (27,2%)	16 (19,3%)	8 (34,8%)	14 (31,1%)	13 (15,3%)	
не прикладывался вообще	4 (36,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Ребенок взял грудь:						
активно	4 (66,7%)	58 (93,5%)	14 (87,5%)	30 (100%)	65 (100%)	0,0001 ^{c,*}
вяло	0 (0%)	4 (6,5%)	2 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	
не взял	2 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Длительность ГВ, мес.	0	1,82±0,95	4,44±0,48	7,43±1,47	19,31±9,46	< 0,001 ^{a,*}
	[0; 0]	2 [1; 3]	4 [4; 5]	7 [6; 8]	16 [12; 24]	< 0,0001 ^{b,*}
Антибиотикотерапия в период новорожденности:						
нет	4 (80%)	34 (97,1%)	10 (90,9%)	21 (100%)	43 (100%)	0,049 ^{c,*}
да	1 (20%)	1 (2,9%)	1 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	
Антибиотикотерапия на 1м году:						
нет	0 (0%)	4 (80%)	1 (50%)	1 (100%)	5 (100%)	0,04 ^{c,*}
да	3 (100%)	1 (20%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	
Масса тела в год, кг	11,52±1,41	11,20±1,39	11,50±1,58	10,87±1,11	11,12±1,57	0,78 ^a
ИМТ в год	19,49±2,17	18,97±1,83	18,40±2,08	18,61±1,23	18,83±2,76	0,88 ^a

SDS ИМТ в год	1,67±1,02	1,57±1,08	0,78±1,39	1,41±0,80	1,26±1,75	0,69 ^a
Генеалогический анамнез						
Есть ли ожирение у родственников?						
нет	3 (27,3%)	17 (20,2%)	3 (15%)	4 (8,7%)	13 (14,8%)	0,39 ^c
да	8 (72,7%)	67 (79,8%)	17 (85%)	42 (91,3%)	75 (85,2%)	
Наследование ожирения по первой линии родства (брат, сестра, мать):						
нет	5 (45,5%)	34 (40,5%)	5 (25%)	13 (28,3%)	30 (34,1%)	0,48 ^c
да	6 (54,5%)	50 (59,5%)	15 (75%)	33 (71,7%)	58 (65,9%)	
Наследование ожирения по второй линии родства (бабушка по матери/по отцу, дед по матери/по отцу):						
нет	8 (72,7%)	46 (54,8%)	9 (45%)	19 (41,3%)	43 (48,9%)	0,32 ^c
да	3 (27,3%)	38 (45,2%)	11 (55%)	27 (58,7%)	45 (51,1%)	
Ожирение у брата пробанда:						
нет	11 (100%)	82 (97,6%)	19 (95%)	45 (97,8%)	84 (95,5%)	0,84 ^c
да	0 (0%)	2 (2,4%)	1 (5%)	1 (2,2%)	4 (4,5%)	
Ожирение у сестры пробанда:						
нет	11 (100%)	81 (96,4%)	20 (100%)	45 (97,8%)	82 (93,2%)	0,47 ^c
да	0 (0%)	3 (3,6%)	0 (0%)	1 (2,2%)	6 (6,8%)	
Ожирение у матери пробанда:						
нет	7 (63,6%)	50 (59,5%)	7 (35%)	23 (50%)	50 (56,8%)	0,30 ^c
да	4 (36,4%)	34 (40,5%)	13 (65%)	23 (50%)	38 (43,2%)	
Ожирение у отца пробанда:						
нет	7 (63,6%)	57 (67,9%)	9 (45%)	24 (52,2%)	58 (68,9%)	0,19 ^c
да	4 (36,4%)	27 (32,1%)	11 (55%)	22 (47,8%)	30 (34,1%)	
Ожирение у бабушки пробанда по матери:						
нет	8 (72,7%)	60 (71,4%)	12 (60%)	30 (65,2%)	54 (61,4%)	0,65 ^c
да	3 (27,3%)	24 (28,6%)	8 (40%)	16 (34,8%)	34 (38,6%)	

Ожирение у бабушки пробанда по отцу:						
нет	10 (90,9%)	68 (81%)	12 (60%)	32 (69,6%)	75 (85,2%)	0,04 ^{c,*}
да	1 (9,1%)	16 (19%)	8 (40%)	14 (30,4%)	13 (14,8%)	
Ожирение у дедушки пробанда по отцу:						
нет	11 (100%)	75 (89,3%)	17 (85%)	42 (91,3%)	80 (90,9%)	0,73 ^c
да	0 (0%)	9 (10,7%)	3 (15%)	4 (8,7%)	8 (9,1%)	
Ожирение у дедушки пробанда по матери:						
нет	11 (100%)	77 (91,7%)	20 (100%)	38 (82,6%)	80 (90,9%)	0,14 ^c
да	0 (0%)	7 (8,3%)	0 (0%)	8 (17,4%)	8 (9,1%)	
Клинико-антропометрические характеристики						
Дебют ожирения:						
до 6 лет	5 (41,7%)	32 (41,5%)	5 (33,3%)	14 (33,3%)	27 (35,5%)	0,82 ^c
6-10 лет	5 (41,7%)	30 (39%)	8 (53,4%)	20 (47,6%)	33 (43,4%)	
11-14 лет	2 (16,6%)	14 (18,2%)	2 (13,3%)	6 (14,3%)	16 (21,1%)	
15-17 лет	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	2 (4,8%)	0 (0%)	
Болен ожирением в течение:						
менее 1 года	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,1%)	0,56 ^c
1-3 года	2 (20%)	8 (12,4%)	2 (12,5%)	3 (8,6%)	9 (13,8%)	
3-5 лет	0 (0%)	9 (13,8%)	2 (12,5%)	10 (28,6%)	11 (16,9%)	
более 5 лет	8 (80%)	48 (73,8%)	12 (75%)	22 (62,8%)	43 (66,2%)	
Масса тела, кг	89,98±21,28	90,71±18,21	83,00±15,93	93,70±17,09	87,71±17,95	0,34 ^a
Рост, см	165,20±12,45	167,29±10,50	164,10±10,00	167,73±9,49	166,20±11,61	0,65 ^a
ИМТ, кг/м ²	32,55±4,38	32,15±3,73	32,25±4,74	33,09±4,07	31,50±3,85	0,23 ^a
SDS ИМТ	2,62±0,42	2,65±0,44	2,61±0,56	2,71±0,47	2,61±0,48	0,76 ^a
SDS рост	-0,21±0,82	0,31±1,07	0,10±1,11	0,39±0,90	0,47±1,10	0,21 ^a
Степень ожирения:						
1	5 (41,7%)	40 (45,5%)	14 (60,9%)	23 (45,1%)	51 (53,1%)	0,17 ^c
2	6 (50%)	34 (38,6%)	3 (13%)	13 (25,5%)	31 (32,3%)	
3	1 (8,3%)	13 (14,8%)	6 (26,1%)	15 (29,4%)	12 (12,5%)	
4	0 (0%)	1 (1,1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,1%)	
ОТ, см	94,18±13,48	95,89±10,84	94,56±12,07	93,72±9,99	92,10±11,16	0,36 ^a

Перцентиль ОТ	97 [92; 99]	97,5 [97; 99]	97 [91,5; 98,5]	97 [96; 99]	97 [95; 99]	0,47 ^b
ОБ, см	96,86±16,87*	105,02±8,22	101,13±8,80	107,88±8,65*	103,14±9,15	0,02 ^{a,*}
ОТ/ОБ	0,94±0,18	0,94±0,09	0,92±0,09	0,88±0,10	0,91±0,12	0,37 ^a
ОТ/рост	0,57±0,06	0,58±0,05	0,58±0,08	0,56±0,06	0,56±0,06	0,26 ^a
ОТ/рост ≥ 0,5 (абдоминальное ожирение):						
нет	1 (9,1%)	3 (4,3%)	3 (16,7%)	3 (7,7%)	12 (15,4%)	0,19 ^c
есть	10 (90,9%)	67 (95,7%)	15 (83,3%)	36 (92,3%)	66 (84,6%)	
Шкала Таннера, баллы						
1	0	6	4	5	11	0,28 ^c
2	2	7	2	1	11	
3	0	9	0	5	12	
4	2	31	10	22	33	
5	6	26	6	11	22	
САД, мм рт. ст.	124,33±12,15	123,93±13,42	122,87±12,36	125,96±11,71	125,20±13,18	0,85 ^a
ДАД, мм рт. ст.	68,33±10,25	73,00±9,00	71,00±10,22	72,19±7,25	71,57±8,57	0,43 ^a

Примечание: ^a – ANOVA, ^b – критерий Краскела-Уоллиса, ^c – χ^2 Пирсона, * – различия статистически значимы. SDS ИМТ (standard deviation score) – стандартное отклонение индекса массы тела, ЗВУР – задержка внутриутробного развития, ГВ – грудное вскармливание, ОБ – объем бедер, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 5 – Лабораторные параметры подростков с ожирением с учетом длительности грудного вскармливания

Длительность ГВ, мес. Показатель	0 (n = 12)	0,1-3,9 (n = 88)	4,0-5,9 (n = 23)	6,0-11,9 (n = 51)	12,0 и более (n = 96)	p
Метаболизм глюкозы						
Глюкоза, ммоль/л	4,90±0,69	5,03±0,64	4,89±0,40	4,96±0,56	4,95±0,57	0,83 ^a
ниже нормы	0 (0%)	1 (1,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,58 ^c
норма	9 (75%)	68 (78,2%)	22 (95,7%)	44 (86,3%)	79 (82,3%)	
выше нормы	3 (25%)	18 (20,7%)	1 (4,3%)	7 (13,7%)	17 (17,7%)	
Инсулин, мЕд/л	14,02±6,20	21,68±17,01	23,05±12,24	17,61±8,04	19,98±10,41	0,30 ^a
ниже нормы	1 (50%)	4 (10,8%)	0 (0%)	1 (3,8%)	1 (2,2%)	0,15 ^c
норма	1 (50%)	15 (40,5%)	6 (54,5%)	14 (53,8%)	22 (48,9%)	
выше нормы	0 (0%)	18 (48,7%)	5 (45,5%)	11 (42,3%)	22 (48,9%)	
Индекс НОМА- IR	3,50 [1,56; 4,23]	4,48 [2,40; 5,71]	4,64 [2,96; 6,10]	3,47 [2,70; 4,82]	4,14 [2,76; 5,56]	0,51 ^b
ниже нормы	1 (50%)	4 (10,8%)	0 (0%)	1 (3,8%)	1 (2,2%)	0,076 ^c
норма	1 (50%)	15 (40,5%)	6 (54,5%)	17 (65,4%)	23 (51,1%)	
выше нормы	0 (0%)	18 (48,7%)	5 (45,5%)	8 (30,8%)	21 (46,7%)	
HbA _{1c} , %	4,67±0,65	5,20±0,65	5,33±0,70	5,10±0,72	5,25±0,61	0,3 ^a
норма	5 (83,3%)	34 (77,3%)	7 (63,6%)	23 (82,1%)	26 (72,2%)	0,74 ^c
выше нормы	1 (16,7%)	10 (22,7%)	4 (36,4%)	5 (17,9%)	10 (27,8%)	
ПГТТ I, ммоль/л	5,01±0,68	5,05±0,61	5,03±0,53	5,05±0,47	5,01±0,55	0,99 ^a
норма	9 (81,8%)	65 (84,4%)	18 (85,7%)	41 (95,3%)	73 (90,1%)	0,4 ^c
НГН	2 (18,2%)	12 (15,6%)	3 (14,3%)	2 (4,7%)	8 (9,9%)	
ПГТТ II, ммоль/л	6,51±1,24	6,54±1,18	6,38±1,32	6,54±0,97	6,46±1,36	0,98 ^a
норма	9 (81,8%)	66 (85,7%)	19 (90,5%)	36 (83,7%)	70 (86,4%)	0,95 ^c

НТГ	2 (18,2%)	11 (14,3%)	2 (9,5%)	7 (16,3%)	11 (13,6%)	
Метаболизм липидов						
ОХ, ммоль/л	4,42±0,78	4,46±0,79	4,41±0,79	4,41±0,68	4,61±0,83	0,53 ^a
норма	9 (75%)	72 (83,7%)	19 (82,6%)	42 (85,7%)	75 (78,9%)	0,8 ^c
высокий	3 (25%)	14 (16,3%)	4 (17,4%)	7 (14,3%)	20 (21,1%)	
ТГ, ммоль/л	1,13±0,43	1,14±0,44	1,08±0,64	1,18±0,48	1,18±0,46	0,93 ^a
норма	9 (75%)	70 (82,4%)	19 (86,4%)	36 (72%)	76 (80,9%)	0,55 ^c
высокий	3 (25%)	15 (17,6%)	3 (13,6%)	14 (28%)	18 (19,1%)	
ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,19	1,31±0,28	1,41±0,31	1,35±0,32	1,41±0,34	0,20 ^a
протективный	10 (83,3%)	73 (85,9%)	20 (95,2%)	44 (88%)	84 (89,4%)	0,77 ^c
низкий	2 (16,7%)	12 (14,1%)	1 (4,8%)	6 (12%)	10 (10,6%)	
ЛПНП, ммоль/л	2,64±0,66	2,65±0,71	2,44±0,60	2,54±0,61	2,65±0,65	0,64 ^a
норма	10 (83,3%)	76 (89,4%)	20 (95,2%)	48 (98%)	84 (89,4%)	0,3 ^c
высокий	2 (16,7%)	9 (10,6%)	1 (4,8%)	1 (2%)	10 (10,6%)	
Дислипидемия						
нет	9 (75%)	70 (82,4%)	19 (86,4%)	45 (90%)	80 (85,1%)	0,67 ^c
есть	3 (25%)	15 (17,6%)	3 (13,6%)	5 (10%)	14 (14,9%)	
КА	2,50±0,67	2,56±1,09	2,16±0,65	2,42±1,02	2,38±0,77	0,43 ^a
норма	9 (75%)	68 (80%)	19 (90,5%)	41 (83,7%)	80 (85,1%)	0,69 ^c
высокий	3 (25%)	17 (20%)	2 (9,5%)	8 (16,3%)	14 (14,9%)	
Метаболизм белков						
Общий белок, г/л:	71,12±1,31	72,31±4,65	72,88±4,98	73,35±5,60	72,54±4,22	0,78 ^a
ниже нормы	0 (0%)	1 (1,8%)	1 (6,7%)	4 (11,7%)	2 (3,7%)	0,55 ^c
норма	6 (100%)	52 (92,8%)	13 (86,6%)	29 (85,3%)	51 (94,4%)	
выше нормы	0 (0%)	3 (5,4%)	1 (6,7%)	1 (3%)	1 (1,9%)	
Метаболизм пуринов						

Мочевая кислота, мкмоль/л	312,84±58,26	334,98±115,81	361,51±92,97	337,79±118,04	343,03±84,47	0,9 ^a
ниже нормы	0 (0%)	5 (10%)	2 (13,3%)	3 (9,1%)	4 (7,6%)	0,6 ^c
норма	10 (100%)	35 (70%)	10 (66,7%)	22 (66,7%)	42 (79,2%)	
выше нормы	0 (0%)	10 (20%)	3 (20%)	8 (24,2%)	7 (13,2%)	
Состояние печени						
Билирубин, мкмоль/л:	10,20 [8,31; 12,75]	10 [8,15; 11,40]	10,60 [8,10; 15,40]	10 [7,94; 13,81]	10,25 [7,30; 14,43]	0,95 ^b
норма	9 (100%)	50 (96,2%)	14 (87,5%)	36 (97,3%)	54 (87,1%)	0,18 ^c
высокий	0 (0%)	2 (3,8%)	2 (12,5%)	1 (2,7%)	8 (12,9%)	
АЛТ, Ед/л:	22,83±10,02	26,61±20,69	26,31±16,40	25,99±16,89	26,56±20,46	0,98 ^a
норма	12 (100%)	73 (90,1%)	20 (90,9%)	45 (90%)	83 (90,2%)	0,86 ^c
высокий	0 (0%)	8 (9,9%)	2 (9,1%)	5 (10%)	9 (9,8%)	
АСТ, Ед/л:	23,78±8,22	30,49±12,71	29,41±10,09	32,34±21,21	30,75±22,11	0,69 ^a
норма	12 (100%)	64 (79%)	19 (86,4%)	40 (80%)	81 (88%)	0,23 ^c
высокий	0 (0%)	17 (21%)	3 (13,6%)	10 (20%)	11 (12%)	

Примечание: ^a – ANOVA, ^b – критерий Краскела-Уоллиса, ^c – χ^2 Пирсона, * – различия статистически значимы. HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, НОМА (homeostasis model assessment) – модель оценки гомеостаза, IR – инсулинорезистентность, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, КА – коэффициент атерогенности, ГВ – грудное вскармливание, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, НГН – нарушенная гликемия натощак, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ОХ – общий холестерин, ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест, ТГ – триглицериды.

Таблица 6 – Липидограмма с использованием референсных значений на каждый год жизни подростка с учетом пола

[Jolliffe C.J., 2006]

Показатель \ Длительность ГВ, мес.	0 (n = 12)	0,1-3,9 (n = 88)	4,0-5,9 (n = 23)	6,0-11,9 (n = 51)	12,0 и более (n = 96)	P
Общий холестерин, ммоль/л						
норма	7 (70%)	58 (74,4%)	12 (60%)	32 (74,4%)	48 (60,8%)	0,31
высокий	3 (30%)	20 (25,6%)	8 (40%)	11 (25,6%)	31 (39,2%)	
Триглицериды, ммоль/л						
норма	9 (90%)	64 (83,1%)	16 (84,2%)	31 (70,5%)	64 (82,1%)	0,4
высокий	1 (10%)	13 (16,9%)	3 (15,8%)	13 (29,5%)	14 (17,9%)	
ЛПВП, ммоль/л						
протективный	1 (10%)	16 (20,8%)	4 (22,2%)	12 (27,3%)	23 (29,5%)	0,56
низкий	9 (90%)	61 (79,2%)	14 (77,8%)	32 (72,7%)	55 (70,5%)	
ЛПНП, ммоль/л						
норма	5 (50%)	30 (39%)	7 (38,9%)	22 (51,2%)	26 (33,3%)	0,39
высокий	5 (50%)	47 (61%)	11 (61,1%)	21 (48,8%)	52 (66,7%)	

Примечание: сравнение по χ^2 Пирсона. ГВ – грудное вскармливание, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды.

Резюме

По результатам первого этапа исследования выявлены особенности ожирения у подростков с учетом длительности ГВ и способа родоразрешения. Общим для всех подростков явилось то, что большинство имели первую степень ожирения с манифестацией в возрасте до 10 лет и длительностью более пяти лет. Помимо этого, преобладающее большинство родственников по обеим линиям родства пробанда страдали ожирением. Метаболический профиль так же оказался схожим и отражал изменения углеводного, липидного и пуринового обмена, характерные для ожирения. Практически четверть подростков имела гиперурикемию и дислипидемию, более трети – инсулинорезистентность.

При анализе фактора способа родоразрешения доля оперативных родов среди подростков с ожирением оказалась высокой, что отражает тенденцию увеличения частоты применения КС за последние десятилетия. Среди рожденных оперативным путем чаще встречались мальчики ($p = 0,01$). Также у подростков, рожденных с помощью КС, чаще встречалось абдоминальное ожирение ($p = 0,03$). Подавляющее большинство подростков с ожирением имели отягощенный генеалогический анамнез по данному заболеванию (более 80%). Более того, по сравнению с матерями, имевшими родоразрешение через естественные родовые пути, более половины матерей подростков, рожденных с помощью КС, имели ожирение ($p = 0,008$). Помимо этого, подростки, рожденные путем КС, находились на ГВ в среднем на три месяца меньше и более половины из них не были приложены к груди в первые сутки после рождения (55,6%), что в четыре раза больше по сравнению с подростками, рожденными естественным путем ($p = 0,0001$). Важность позднего начала и раннего прекращения ГВ в том, что они влияют на становление здоровой кишечной микробиоты, приводя к долгосрочным изменениям в микробиоте и способствуя развитию ожирения.

Длительность ГВ тоже создала определенный паттерн особенностей раннего анамнеза и объективного статуса подростка с ожирением. Наиболее

выделившейся группой по многим параметрам стала группа подростков, никогда не получавших материнское молоко. Одной из главных ее особенностей стала высокая доля рожденных путем КС (30,0%). Интересно, что почти треть подростков этой группы получала антибиотикотерапию в период новорожденности, а в течение первого года жизни уже все они имели эпизоды применения антибиотиков ($p < 0,05$). Помимо этого, среди подростков, никогда не находившихся на ГВ, отмечена высокая доля родившихся преждевременно и родившихся с малой массой тела.

При анализе особенностей питания в период новорожденности все подростки с ожирением, находившиеся на ГВ более шести месяцев, активно взяли грудь при первом прикладывании. Интересно, что все подростки, которые не смогли взять грудь при первом прикладывании, никогда не находились на ГВ. Также у таких подростков отмечены наименьшие значения массы тела при рождении ($p < 0,05$).

Таким образом, родоразрешение с помощью КС и низкая продолжительность ГВ как ранние факторы ожирения, каждый в отдельности влияют на формирование особенностей ожирения у подростка. Кроме того, способ родоразрешения и длительность ГВ являются факторами, способными менять состав и структуру кишечной микробиоты в сторону дисбиоза. Поэтому на следующем этапе задачей исследования стояло оценить состояние кишечной микробиоты у подростков с ожирением с учетом способа родоразрешения и длительности ГВ.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА РОДРАЗРЕШЕНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

На втором этапе исследования для выявления особенностей кишечной микробиоты подростков при ожирении в зависимости от способа родоразрешения и длительности ГВ проспективно в соответствии с критериями включения набрана основная группа подростков с ожирением ($n = 18$) и контрольная группа подростков с нормальной массой тела ($n = 22$).

Проведен сравнительный анализ кишечной микробиоты у подростков с разной массой тела. Проведена оценка особенностей кишечной микробиоты у подростков с разной массой тела и длительностью ГВ. Оценка особенностей кишечной микробиоты в зависимости от способа родоразрешения проводили в описательном пилотном исследовании «случай-контроль», включившем трех подростков, рожденных путем КС: один подросток с нормальной массой тела и два – с ожирением. Для каждого из них были подобраны в пару подростки того же пола и весовой категории с сопоставимой продолжительностью ГВ, рожденных от естественных родов.

4.1 Сравнительный анализ кишечной микробиоты у подростков с разной массой тела

Перед проведением молекулярно-генетических исследований сделана общая оценка исследуемой выборки с использованием основных клинико-анамнестических и лабораторных показателей (Таблица 7 и Таблица 8). Подростки с ожирением и нормальной массой тела не отличались по полу, возрасту, росту. Рост и масса тела при рождении в обеих группах подростков также были сопоставимыми. Медиана длительности ГВ составила 4,5 месяца в основной группе и 4,0 месяца в контрольной ($p > 0,05$). ИМТ подростков основной группы был закономерно статистически значимо более высоким,

чем в группе контроля. У подростков основной группы 1, 2 и 3 степени ожирения были представлены в равных долях – по 33,3% ($n = 6$) каждая. У большинства подростков (72,2%, $n = 13$) возраст дебюта ожирения пришелся на период с 6 до 10 лет, у 4 (22,2%) подростков – до 6 лет, у 1 (5,5%) – с 11 до 14 лет. Восемь (44,4%) подростков с ожирением имели установленный диагноз артериальной гипертензии. В среднем по группе подростков с ожирением уровень САД находился в диапазоне повышенных нормальных значений, что соответствует другим работам [Бугун О.В., 2003; Погодина А.В., 2006], хотя и без значимых различий с подростками группы контроля. Средние значения ДАД оказались значимо выше по сравнению с контролем ($p = 0,04$). Исследовательские работы свидетельствуют о том, что параметры АД и кишечной микробиоты тесно взаимосвязаны [Li J., 2021; Yan H., 2022], и высокие значения АД ($> 140/90$ мм рт. ст.) считаются критерием исключения при исследованиях кишечной микробиоты у подростков [Jobira B., 2020]. Однако у подростков с ожирением в нашем исследовании средние значения АД не превышали 140/90 мм рт. ст. (САД – $125, \pm 11,6$ мм рт. ст., ДАД – $73,1 \pm 7,9$ мм рт. ст.), поэтому не могут исказить характеристики кишечной микробиоты.

Сопутствующими заболеваниями у подростков с ожирением явились: жировой гепатоз (22,0%, $n = 4$), АГ (44,4%, $n = 8$), дисменорея (6,0%, $n = 1$), миопия (6,0%, $n = 1$), ВСД (72,0%, $n = 13$). Подростки контрольной группы набраны также в Клинике Научного центра, где наблюдались с ВСД (100%, $n = 22$), нарушениями осанки (23,0%, $n = 5$), миопией (14,0%, $n = 3$).

При оценке генеалогического анамнеза обнаружено, что ни у одного подростка группы контроля генеалогический анамнез по ожирению не был отягощен, а в основной группе, напротив, более половины подростков с ожирением (61,1%, $n = 11$) имели родственников, страдающих ожирением. По сравнению с другими родственниками ожирение у матери встретилось чаще – 27,7% ($n = 5$) – однако различия не были статистически достоверными (ожирение у отца и бабушки по матери – у 22,2% ($n = 4$) подростков,

ожирение у бабушки по матери, бабушки и дедушки по отцу – у 5,5% ($n = 1$), $p < 0,05$).

Большинство подростков проживало в городе (89,0%, [$n = 2$] подростков с ожирением и 87% [$n = 3$] подростков контрольной группы), меньшая часть – в сельской местности.

В Таблице 8 представлены лабораторные характеристики участников. Подростки основной группы имели статистически значимо более низкие сывороточные концентрации общего билирубина ($p = 0,006$) и более высокие уровни ОХ ($p = 0,006$) и ЛПНП ($p = 0,002$). Их показатель КА также был значимо выше, чем в группе контроля ($p = 0,003$). Несмотря на то, что высокие значения ОХ, ЛПНП, КА, выявленные у подростков с ожирением по сравнению с контролем, в целом характерны для ожирения, однако они, наряду с низкими значениями общего билирубина, не могут доказательно свидетельствовать о нарушенном липидном и пигментном обменах, поскольку значения данных показателей находились в пределах референсных интервалов, и поэтому не представляют клинической значимости. Из всех изученных лабораторных показателей выше референсных значений были только значения инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Так, у подростков с ожирением по сравнению с подростками, имеющими нормальную массу тела, отмечены значимо высокие уровни сывороточного инсулина ($p = 0,03$) и, соответственно, высокие значения индекса НОМА-IR ($p = 0,04$).

Отдельного рассмотрения заслуживает показатель общего билирубина в контексте ассоциации с индексом инсулинорезистентности НОМА-IR. Исследования сообщают о протективной роли билирубина при формировании инсулинорезистентности [Zhang F., 2020] и показывают, что у подростков с увеличением инсулинорезистентности наблюдается снижение уровней билирубина [Lin L.Y., 2009; Рычкова Л.В., 2022], что также было характерно для подростков в нашем исследовании.

Таким образом, сравнительная характеристика сформированных групп свидетельствует о некоторых отличиях подростков с ожирением от подростков с нормальной массой тела. У подростков с ожирением установлена инсулинорезистентность, что свидетельствует о клинически значимом нарушении углеводного обмена ($p < 0,05$).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика некоторых клинико-anamнестических показателей подростков основной и контрольной групп с учетом длительности грудного вскармливания

Показатель	Основная группа (n = 18)	Контрольная группа (n = 22)	p	Основная группа (n = 18)		Контрольная группа (n = 22)		p
				ГВ < 4 месяцев (n = 9)	ГВ > 4 месяцев (n = 9)	ГВ < 4 месяцев (n = 11)	ГВ > 4 месяцев (n = 11)	
				1	2	3	4	
Возраст, лет	14,7±1,5	14,7±1,5	0,96 ^a	14,2±1,4	15,2±1,4	14,9±1,7	14,5±1,3	0,59 ^b
Пол (м/ж)	10/8	14/8	0,60 ^c	5/4	5/4	7/4	7/4	0,96 ^c
Длительность ГВ, месяцы	4,5 (1; 12)	4,0 (1,5; 9)	0,80 ^a	1 (0,1; 2)	12 (6; 20)	1,5 (0; 2)	9 (6; 30)	0,0001 ^{b,*}
Рост при рождении, см	52,2±2,1	53,1±2,1	0,19 ^a	52,0±1,6	52,5±2,7	52,7±2,3	53,6±1,9	0,33 ^b
Масса тела при рождении, г	3316,2±402,3	3551,0±428,1	0,08 ^a	3301,3±373,3	3331,1±451,8	3513,8±414,3	3588,1±458,5	0,44 ^b
Рост, см	171,1±7,4	170,7±10,5	0,90 ^a	171,0±8,2	171,1±6,9	170,4±11,3	171,0±10,1	0,99 ^b
Масса тела, кг	95,6±16,1	58,7±9,9	< 0,0001 ^{a,*}	95,9±9,5	95,4±21,4	57,8±10,6	59,6±9,5	0,0001 ^{b,*}
ИМТ, кг/м ²	32,57±4,28	19,96±1,66	< 0,0001 ^{a,*}	32,82±2,72	32,32±5,62	19,80±1,77	20,14±1,62	0,0001 ^{b,*}
SDS ИМТ	2,76±0,55	0,01±0,49	< 0,0001 ^{a,*}	2,83±0,40	2,7±0,69	-0,17±0,55	0,19±0,38	0,0001 ^{b,*}
SDS рост	0,90±1,03	0,77±0,96	0,68 ^a	1,01±1,10	0,79±1,03	0,62±1,11	0,92±0,81	0,83 ^b

САД, мм рт. ст.	125,±11,6	119,7±12,6	0,13 ^a	125,0±11,8	126,2±12,0	121,7±11,2	117,8±14,1	0,48 ^b
ДАД, мм рт. ст.	73,1±7,9	68,1±7,3	0,04 ^{a,*}	73,8±8,4	72,4±7,8	70,1±5,9	66,0±8,3	0,28 ^b

Примечание: ^a – t-тест Стьюдента, ^b – критерий Краскела-Уоллиса, ^c – χ^2 Пирсона, * - различия статистически значимы. SDS ИМТ (standard deviation score) – стандартное отклонение индекса массы тела, ГВ – грудное вскармливание, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика некоторых лабораторных показателей подростков основной и контрольной групп с учетом длительности грудного вскармливания, М±σ

Показатель	Основная группа (n = 18)	Контрольная группа (n = 22)	p	Основная группа (n = 18)		Контрольная группа (n = 22)		p
				ГВ < 4 месяцев (n = 9)	ГВ > 4 месяцев (n = 9)	ГВ < 4 месяцев (n = 11)	ГВ > 4 месяцев (n = 11)	
				1	2	3	4	
Глюкоза, ммоль/л	5,04±0,71	4,82±0,52	0,25 ^a	5,17±0,93	4,91±0,38	4,97±0,53	4,67±0,49	0,35 ^b
НbA _{1c} , %	4,59±0,63	4,29±0,79	0,27 ^a	4,76±0,77	4,40±0,39	4,55±0,69	4,16±0,86	0,35 ^b
Инсулин, мЕд/л	15,22±8,33	8,31±7,29	0,03 ^{a,*}	17,78±8,78	12,67±7,46	9,33±5,84	7,87±8,23	0,15 ^b
Индекс НОМА-IR	3,53±2,18 ↑	1,88±1,72	0,04 ^{a,*}	4,24±2,47 ↑	2,83±1,68	2,19±1,35	1,74±1,94	0,16 ^b
ОХ, ммоль/л	4,80±0,77	4,11±0,67	0,006 ^{a,*}	4,76±0,81	4,85±0,77	4,04±0,53	4,15±0,77	0,06 ^b
ТГ, ммоль/л	1,19±0,62	0,93±0,29	0,11 ^a	1,30±0,79	1,08±0,39	0,88±0,35	0,97±0,26	0,82 ^b

ЛПВП, ммоль/л	1,30±0,29	1,45±0,28	0,12 ^a	1,28±0,27	1,32±0,32	1,51±0,19	1,42±0,33	0,24 ^b
ЛПНП, ммоль/л	2,96±0,59	2,31±0,59	0,002 ^{a,*}	2,89±0,64	3,03±0,56 ↑	2,30±0,31	2,32±0,71	0,02 ^{b,*} p ₍₁₋₃₎ = 0,02 ^c p ₍₂₋₄₎ = 0,03 ^c
КА	2,84±0,96	1,96±0,63	0,003 ^{a,*}	2,89±1,15	2,78±0,79	1,83±0,41	2,03±0,73	0,05 ^b
Общий билирубин, мкмоль/л	8,99±2,73	13,37±5,53	0,006 ^{a,*}	8,91±2,79	9,07±2,87	13,08±6,04	13,66±5,24	0,07 ^b
АЛТ, Ед/л	29,37±20,04 ↑	21,52±17,81	0,19 ^a	30,92±25,45 ↑	27,82±14,14 ↑	23,19±24,10	19,84±8,89	0,38 ^b
АСТ, Ед/л	27,78±6,50	27,34±11,78	0,88 ^a	29,62±7,46	25,93±5,16	30,48±15,14	24,10±6,38	0,41 ^b

Примечание: ^a – t-тест Стьюдента, ^b – критерий Краскела-Уоллиса, ^c – апостериорный анализ с помощью критерия Манна-Уитни, * – различия статистически значимы, p₍₁₋₃₎ – обнаружены статистически значимые различия между 1 и 3 группами, p₍₂₋₄₎ – обнаружены статистические значимые различия между 2 и 4 группами. ↑ – значения, выше референсных. HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, HOMA (homeostasis model assessment) – модель оценки гомеостаза, IR – инсулинорезистентность, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, КА – коэффициент атерогенности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды.

Далее была проведена оценка разнообразия кишечной микробиоты подростков и ее таксономического состава. При анализе альфа-разнообразия микробиоты кишечника с использованием индексов таксономического богатства и обилия видов межгрупповых различий не было выявлено (Таблица 9). Такие показатели альфа-разнообразия микробных сообществ как индексы Shannon и количество операционных таксономических единиц (OTE или ASV) можно рассматривать в качестве микробных маркеров физиологического состояния организма [Andoh A., 2016; Riva A., 2017; Chen X., 2020]. Значения индексов были сопоставимыми и относительно высокими как у подростков с нормальной массой тела, так и с ожирением.

Таблица 9 – Сравнительная оценка таксономического богатства и разнообразия кишечной микробиоты подростков основной и контрольной групп, $M \pm \sigma$

Показатель	Основная группа (n = 18)	Контрольная группа (n = 22)	p
OTE	464,61±56,12	485,59±60,66	0,7520
Shannon	5,89±0,57	5,94±0,52	0,7045
Simpson	0,95±0,04	0,95±0,04	0,9315
Chao1	502,65±59,01	526,22±65,26	0,6796
ACE	508,90±58,95	531,99±62,79	0,8006

Примечание: p – статистическая значимость отличий между группами (сравнение с помощью t-теста Стьюдента).

Высокие значения показателей альфа-разнообразия свидетельствуют о высоком таксономическом разнообразии кишечной микробиоты, что чаще всего отражает ее здоровое состояние [Andoh A., 2016; Chen X., 2020]. Снижение индексов альфа-разнообразия, свидетельствующее о низком разнообразии кишечной микробиоты при ожирении, неоднократно отмечалось в исследованиях кишечной микробиоты взрослого населения [Turnbaugh P.J., 2009; Human

Microbiome Project Consortium, 2012; Walters W.A., 2014; Lv Y., 2019; Duan M., 2021].

Мы выполнили сопоставление и сравнение индексов альфа-разнообразия кишечной микробиоты, полученных в нашем исследовании, с данными других авторов, изучавших микробиоту подростков с ожирением на основании одного из часто используемых индексов – индекса Shannon (Таблица 10).

Таблица 10 – Сопоставление индекса Shannon, характеризующего альфа-разнообразие кишечной микробиоты у подростков с ожирением разных географических регионов

Город, страна	Объем выборки	Категория участников исследования (этническая принадлежность)	Возраст, лет	Shannon	Клиническое значение (p)	Автор, год публикации
Иркутск, Россия	18	Подростки с ожирением (европеиды)	10-17 (14,75±1,51)	Shannon – 5,89±0,57	Подростки с ожирением и нормальной массой тела имели схожее альфа-разнообразие (p = 0,70)	собственные данные
	22	Подростки с нормальной массой тела (европеиды)	10-17 (14,72±1,54)	Shannon – 5,94±0,52		
Корея	67	Подростки с ожирением (корейцы)	13-16	Shannon – 6,98±0,59	Подростки с ожирением и нормальной массой тела имели схожее альфа-разнообразие (p < 0,05)	Hu H.J. et al., 2015
	67	Подростки с нормальной массой тела (корейцы)		Shannon – 6,94±0,49		
Испания	13	Подростки с ожирением (европеиды)	13-16	Shannon – 3,91±0,09	-	Ruiz A. et al., 2017
США	37	Подростки с ожирением (латиноамериканцы и европеиды)	12–19	Shannon – 3,8±0,4	-	Jones R.B. et al., 2019

Новая Зеландия	87	Подростки с ожирением (маори и европеоиды)	14-18	Shannon – 2,0-3,5*	-	Leong K.S.W. et al., 2020
США	27	Подростки с ожирением (негроиды и европеоиды)	10-18	Shannon – 3,0-5,0*	↓ альфа-разнообразие у подростков с ожирением по сравнению с теми, кто имел нормальную массу тела (p < 0,001)	McCann J.R. et al., 2021
	27	Подростки с нормальной массой тела (негроиды и европеоиды)	10-18	Shannon – 3,0-5,0*		

Примечание: * – согласно рисунку; - – нет данных.

Большинство исследований указывает на значения индекса Shannon в пределах 3,0-4,0 у имеющих ожирение подростков разных рас (европеоиды, латиноамериканцы, маори), проживающих в таких странах как Испания, США и Новая Зеландия [Ruiz A., 2017; Jones R.B., 2019; Leong K.S.W., 2020]. Следует отметить, что эти исследования проводились как описательные исследования особенностей кишечной микробиоты подростков с ожирением, авторы не включали группу контроля – подростков с нормальной массой тела, что затрудняет интерпретацию сравнительного характера. В отличие от этих исследований, клиническое исследование микробиома и метаболизма при детском ожирении POMMS (Pediatric Obesity Microbiome and Metabolism Study) включило контрольную группу, и в исследовании было показано, что значения индекса Shannon у подростков европеоидой и негроидной рас с ожирением (n = 223), проживающих в США, варьируют в пределах от 3,0 до 5,0 [McCann J.R., 2021]. Значения Shannon у подростков-европеоидов с ожирением в нашем исследовании были относительно высокими и составили $5,89 \pm 0,57$, при том, что подростки упомянутых выше исследований и подростки в нашем исследовании имели схожие антропометрические и лабораторные характеристики.

Интересно, что относительно высокие значения индекса Shannon были описаны также для азиатских подростков с ожирением. В исследовании Hu H.J. et

al. [Hu H.J., 2015] подростки с ожирением из Кореи имели значения индекса Shannon, равные $6,98 \pm 0,59$. Следует заметить, что как в этом, так и в нашем исследовании подростки имели значимые отличия метаболических показателей по сравнению с контролем: высокие показатели ТГ, ОХ и низкие значения ЛПВП у корейских подростков и высокие значения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR ($p = 0,04$), ЛПНП ($p = 0,002$), ОХ ($p = 0,006$), КА ($p = 0,003$) у подростков в нашем исследовании. Таким образом, альфа-разнообразие кишечной микробиоты подростков с ожирением как в корейском исследовании, так и в нашем оставалось высоким и сопоставимым со таковым в группе контроля, несмотря на наличие метаболических нарушений. Это противоречит литературным данным о том, что при ожирении, осложненном метаболическими нарушениями, наблюдается снижение альфа-разнообразия кишечной микробиоты [Yuan G., 2021; Alcazar M., 2022].

На момент проведения исследования единственное исследование, в котором показано значимое снижение индексов альфа-разнообразия у подростков с ожирением по сравнению с контролем, это POMMS авторов из США [McCann J.R., 2021], в котором показано снижение индексов альфа-разнообразия в смешанной популяции европеоидных и негроидных подростков с ожирением по сравнению с контролем [McCann J.R., 2021]. В противоположность этому, как видно из Таблицы 10, кишечная микробиота подростков из Кореи, как с ожирением, так и без, также как в и нашем исследовании, имеет схожее альфа-разнообразие [Hu H.J., 2015].

Поскольку подростки-европеоиды в данном исследовании, имели относительно высокое и не зависящее от массы тела альфа-разнообразие кишечной микробиоты по сравнению с подростками-европеоидами из других стран, по всей вероятности, определенную роль в разнообразии кишечной микробиоты может играть географический фактор. Как показывают исследования, состав и функции бактерий кишечника как в норме, так и при заболеваниях значительно различаются в силу сложившихся устойчивых особенностей быта и питания [Li J., 2021; Yang Z., 2022].

Согласно данным литературы, наличие коморбидной патологии при ожирении (в большей степени заболеваний печени, но также СПКЯ), ухудшает состояние кишечной микробиоты, способствуя значительному снижению ее разнообразия [Stanislowski M.A., 2018; Colonetti K., 2019; Schwimmer J.B., 2019; Jobira B., 2020; Monga Kravetz A., 2020; Zhou L., 2020]. Подростки с ожирением в нашем исследовании не имели выраженных коморбидных заболеваний, что также может быть одним из факторов, объясняющих показанные нами относительно высокие значения альфа-разнообразия кишечной микробиоты.

Таким образом, результаты диссертационного исследования свидетельствуют о том, что подростки с ожирением без значимых коморбидных заболеваний имеют относительно высокие значения индексов таксономического разнообразия кишечной микробиоты, сопоставимые с таковыми у подростков с нормальной массой тела.

Для определения взаимосвязи между микробным разнообразием кишечника и клинико-лабораторными характеристиками подростков с ожирением проведен корреляционный анализ. Выявлены статистически значимые отрицательные взаимосвязи средней силы между значениями НОМА-IR и индексами Shannon и Simpson ($r = -0,43$ и $r = -0,44$ соответственно, $p < 0,05$) (Рисунок 5). Статистически значимых ассоциаций между клиническими и другими лабораторными показателями с одной стороны и индексами микробного разнообразия с другой стороны установлено не было.

Как обсуждалось выше, у подростков с ожирением отмечены значимо высокие значения индекса НОМА-IR по сравнению с контролем. Эти высокие значения индекса НОМА-IR имеют клиническое значение, поскольку они превышают рекомендованные референсные значения. Поэтому выявленная обратная взаимосвязь значений индекса НОМА-IR с показателями альфа-разнообразия кишечной микробиоты Shannon и Simpson может иметь значимость с точки зрения ранней диагностики развития инсулинорезистентности при нарушении бактериального разнообразия кишечной микробиоты.

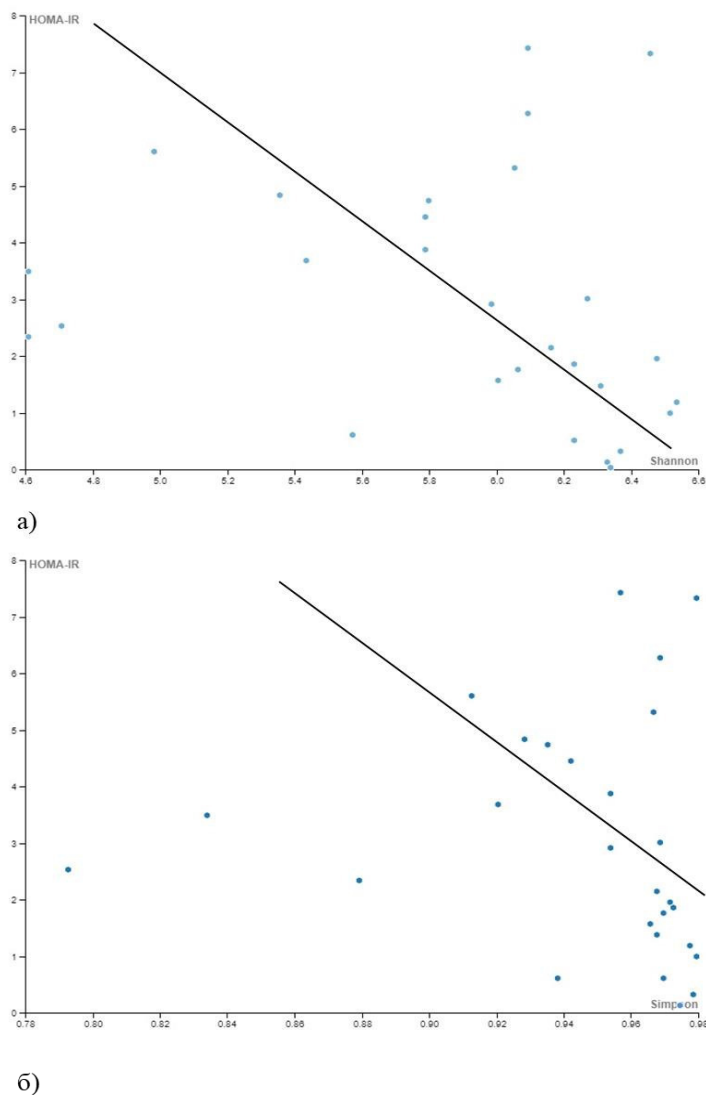


Рисунок 5 – Взаимосвязь значений HOMA-IR с индексами разнообразия кишечной микробиоты Shannon (а) и Simpson (б) у подростков.

Показанные нами значимые отрицательные корреляции между инсулинорезистентностью и индексами микробного разнообразия кишечника согласуются с литературными данными. Так López-Contreras В.Е. et al. обнаружили слабую негативную корреляцию индексов HOMA-IR и Shannon ($r = -0,19$, $p < 0,05$) у мексиканских детей 6-12 лет с ожирением ($n = 71$), при этом, так же как и в нашем исследовании, альфа-разнообразие кишечной микробиоты значимо не отличалось от контроля [López-Contreras В.Е., 2018]. В недавнем пилотном исследовании ассоциации инсулинорезистентности и особенностей

кишечной микробиоты также обнаружено снижение бактериального разнообразия за счет значений индекса Chao1 и ОТЕ у детей и подростков 9-18 лет, имеющих ожирение и инсулинорезистентность [Del Chierico F., 2021]. Вероятнее всего, при ожирении и сахарном диабете второго типа представители кишечной микробиоты за счет продуцируемых ими метаболитов инициируют воспалительную реакцию и, таким образом, способствуют развитию резистентности к инсулину [Scheithauer T.P.M., 2020].

Дальнейшим этапом исследования явилась оценка состава кишечной микробиоты на уровне отдельных таксонов.

Домен Archaea в микробиоте кишечника подростков был представлен бактериями рода *Methanobrevibacter*, количество которых в основной и контрольной группах было схожим – 0,009% ($p > 0,05$). За счет продуцируемого метана *Methanobrevibacter* является важной частью кишечной микробиоты человека [Fujio-Vejar S., 2017] и, несмотря на невысокую представленность, рассматривается исследователями как клинически значимый филотип при формировании синдрома раздраженного кишечника [Власова А.В., 2019] и ожирения у человека [Million M., 2012].

В составе кишечной микробиоты подростков были определены 11 основных фил, относящихся к домену Bacteria и имеющих значение для здоровья человека. Наиболее представленными, или мажорными филами, составившими более 1% в структуре бактериальных сообществ, в обеих группах по убыванию были Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, что согласуется с данными литературы [Ley R.E., 2005; Turnbaugh P.J., 2006; Fujio-Vejar S., 2017; Соколова Т.С., 2021; Duan M., 2021]. Менее представленными – минорными (менее 1%) у всех пациентов оказались филы Verrucomicrobia, Cyanobacteria-Melainabacteria (совр. Cyanobacteriota-Melainabacteria), Tenericutes (совр. Mycoplasmatota), Fusobacteria (совр. Fusobacteriota), Synergistetes (совр. Synergistota), Euryarchaeota (Euryarchaeota), Saccharibacteria (совр. Candidatus Saccharibacteria). Визуализация фил кишечной микробиоты группы подростков с ожирением и нормальной массой

тела представлена на Рисунке 6. Рисунок 7 показывает представленность фил кишечной микробиоты для каждого подростка.

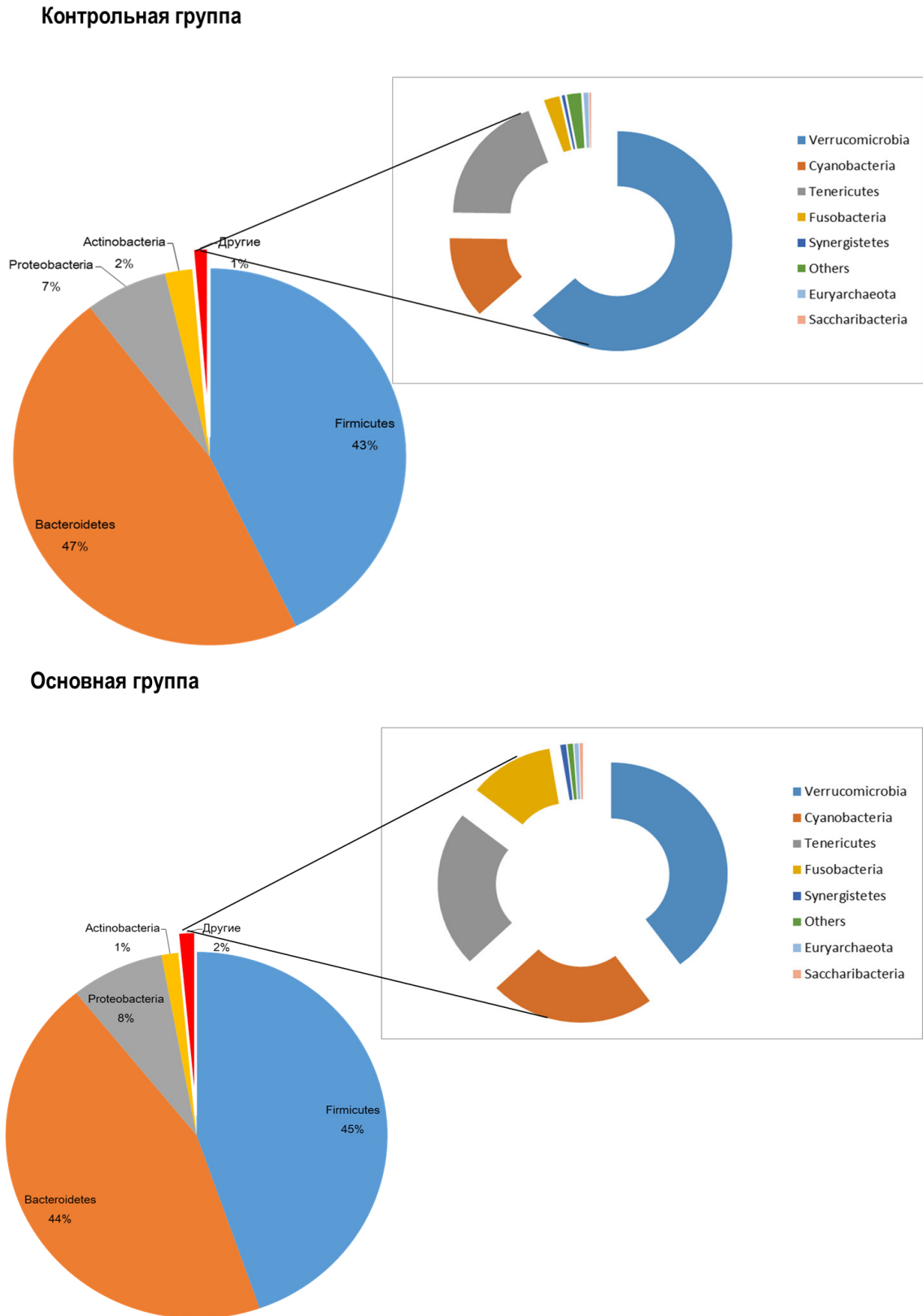


Рисунок 6 – Представленность фил кишечной микробиоты в группах подростков с ожирением и нормальной массой тела, %

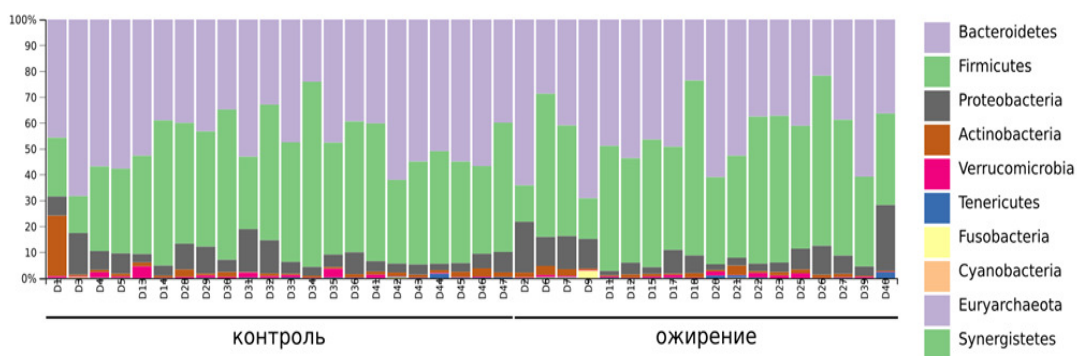


Рисунок 7 – Состав кишечной микробиоты подростков с ожирением и нормальной массой тела на уровне фил

Примечание: ось ординат – относительная представленность бактерий, %; ось абсцисс – номер пациента, D.

В ходе сравнительного анализа относительной представленности фил показана схожая картина кишечной микробиоты у подростков с разной массой тела (Рисунок 6). Визуализация результатов представленности 50 доминирующих филоотипов (Рисунок 8) продемонстрировала, что некоторые филоотипы были представлены в сопоставимых соотношениях в кишечном биоценозе подростков вне зависимости от степени ожирения, формируя общее бактериальное ядро нормобиоты (синий круг в центре треугольной диаграммы Рисунок 8). При этом, для кишечной микробиоты подростков всех трех групп, как с нормальной массой тела, так и с ожирением 1-2 степени ($2 \leq \text{SDS ИМТ} < 3$) и 3-4 степени ($\text{SDS ИМТ} \geq 3$), были отмечены филоотипы с более высокой представленностью именно в отдельных группах (сдвиг некоторых филоотипов к углам диаграммы на Рисунке 8 очерчен красными овалами).

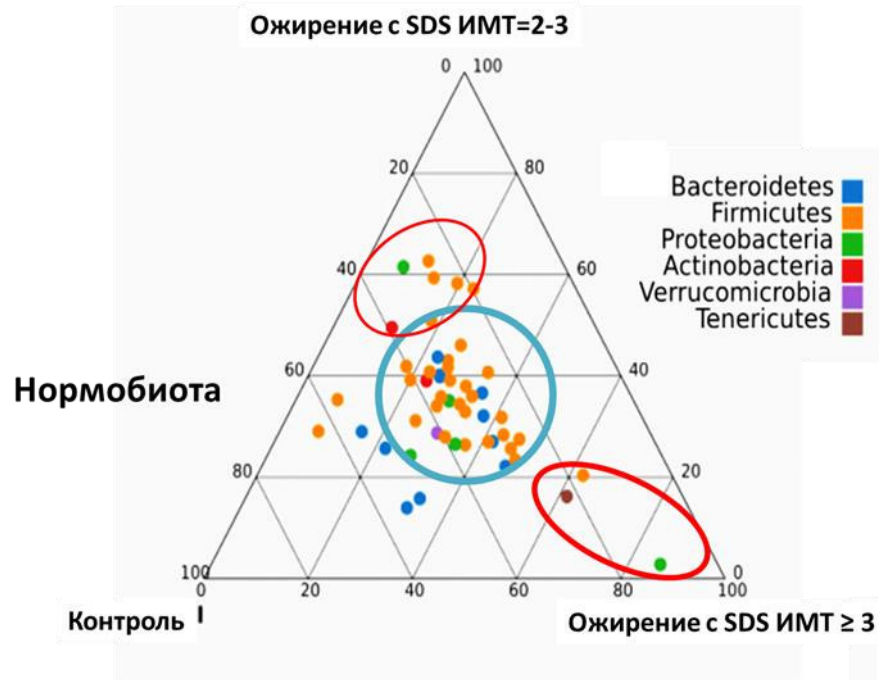


Рисунок 8 – Состав кишечной микробиоты группы подростков с ожирением и нормальной массой тела на уровне 50 наиболее представленных филогенетических типов

Примечание: SDS ИМТ = 2-3 – ожирение 1-2 степени; SDS ИМТ \geq 3 – ожирение 3 степени; круг синего цвета указывает на общее бактериальное ядро нормобиоты; круг красного цвета обозначает сдвиг некоторых филогенетических типов к углам диаграммы; цвет отдельных маркеров соответствует бактериальным филогенетическим группам из легенды.

Turnbaugh P.J. et al. в фундаментальном исследовании кишечной микробиоты у взрослой популяции как раз указывают на существовании общего ядра основного микробиома кишечника, отклонения от этого ядра могут объясняться наличием у человека ожирения [Turnbaugh P.J., 2009]. Общность ядра достигается не только за счет таксономического состава (филогенетическое ядро) кишечных бактерий, но и за счет выполняемых ими функций (филометаболическое ядро). Turnbaugh P.J. et al. в ходе анализа метаболических путей установили, что бактерии ядра выполняют основные метаболические функции всей кишечной микробиоты, участвуя в метаболизме белков, углеводов, и липидов [Turnbaugh P.J., 2009]. При этом другие бактерии, которые не входят в состав основного микробиома, играют ключевую роль в мембранном транспорте клетки, работе сигнал-трансдукторных систем, фолдинге и деградации белка, а

также других метаболических и сигнальных процессах с пока неизвестным механизмом. Таким образом, в проведенном трехмерном визуальном анализе (Рисунок 8) наглядно показано описанное Turnbaugh P.J. et al. отклонение от филогенетического ядра нормобиоты подростков с ожирением за счет индивидуальных особенностей их кишечной микробиоты.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий при сравнении фил, соотношение Firmicutes/Bacteroidetes (F/B), важное в исследованиях кишечной микробиоты при ожирении, в контроле было равно 0,91, а в основной группе превысило допустимые значения, в норме равные 1,0 [Шевелева С.А., 2020], и составило 1,003, тем самым показывая некоторое преобладание Firmicutes над Bacteroidetes у подростков с ожирением ($p = 0,46$). Эти результаты согласуются с результатами исследования Zhou L. et al. девочек-подростков с ожирением, в котором значения F/B также превысили 1,0 [Zhou L., 2020]. Исследования, проведенные в популяции взрослого населения, также показывают преобладание Firmicutes над Bacteroidetes. Так Koliada A. et al. показали, что в четырех группах взрослых участников исследования (средний возраст – 44,2 лет) с разным ИМТ ($< 18,5$; 18,5-24,9; 25-29,9; и ≥ 30) представленность филы Firmicutes в микробиоте кишечника увеличивается по мере увеличения массы тела и достигает максимальных значений в группе участников с ожирением, а количество Bacteroidetes соответственно снижается [Koliada A., 2017]. Соотношение F/B в кишечной микробиоте также закономерно растет вместе с ИМТ, и становится более 1,0 у взрослых пациентов с ожирением по сравнению с теми, кто имеет нормальную массу тела [Koliada A., 2017; Crovesy L., 2020].

Отдельно стоит отметить филу Verrucomicrobia в контрольной группе и группу Cyanobacteria-Melainabacteria в основной. Из Рисунка 6 видно, что Verrucomicrobia, которая, как считается, связана с метаболическим здоровьем [Fujio-Vejar S., 2017], в большей степени представлена у подростков с нормальной массой тела. Группа Cyanobacteria-Melainabacteria, в свою очередь, была относительно в большей степени представлена у подростков с ожирением, чем у подростков с нормальной массой тела за счет таксономической группы

unidentified Chloroplast. Согласно литературным данным, главный представитель *Verrucomicrobia* – бактерия рода *Akkermansia* играет роль в снижении избыточной массы тела, инсулинемии, общего холестерина плазмы человека и обладает протективным действием для развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности [Derommier C., 2019].

Действительно, при анализе лабораторных показателей в группе с нормальной массой тела не было обнаружено значений выше референсных. Представители *Cyanobacteria-Melainabacteria* встречаются в кишечном микробиоме живых организмов [Utami Y.D., 2018], человека, в частности, однако полные геномы и функции данных бактерий не до конца известны [Di Rienzi S.C., 2013]. Тем не менее предполагается, что в кишечной микробиоте бактерии этой группы синтезируют витамин К и В, а также помогают человеку переваривать клетчатку. В полной мере оценить роль *Cyanobacteria-Melainabacteria* предстоит, когда будет полностью определена их роль для организма человека.

Таким образом, уже на уровне фил в кишечной микробиоте подростков с ожирением прослеживались дисбиотические нарушения, однако без подтвержденной статистической значимости. Нужно учитывать, что большая часть работ по изучению особенностей таксономического состава кишечной микробиоты у человека показывает значимые изменения на более низких таксономических уровнях, поскольку внутри одной филы могут быть представители с совершенно разными функциями, от полезных для человека до патогенных. Поэтому далее проведен анализ следующего таксономического уровня – уровня рода.

В ходе метагеномного анализа ампликонов изучаемой популяции подростков идентифицировано 353 рода. При углубленном анализе таксономического состава на уровне рода обнаружено, что число наиболее представленных или мажорных ($> 1\%$) и наименее представленных, минорных ($< 1\%$) родов в обеих группах было схожим ($p > 0,05$).

Бактерии мажорных родов изображены на тепловой карте Рисунка 9. Их количество составило 17 (72,44%) в основной группе (Рисунок 9А) и 18 в контроле (72,63%) (Рисунок 9В).

Бактерии минорных родов основной группы изображены на тепловой карте Рисунка 10, таких родов оказалось 79 (19,6% от общего метагенома). Минорных родов контрольной группы было 76 (18,8% от метагенома) – Рисунок 11. На бактерии других родов пришлось 4,7% в основной и 5,6% в контрольной группах ($p > 0,05$).

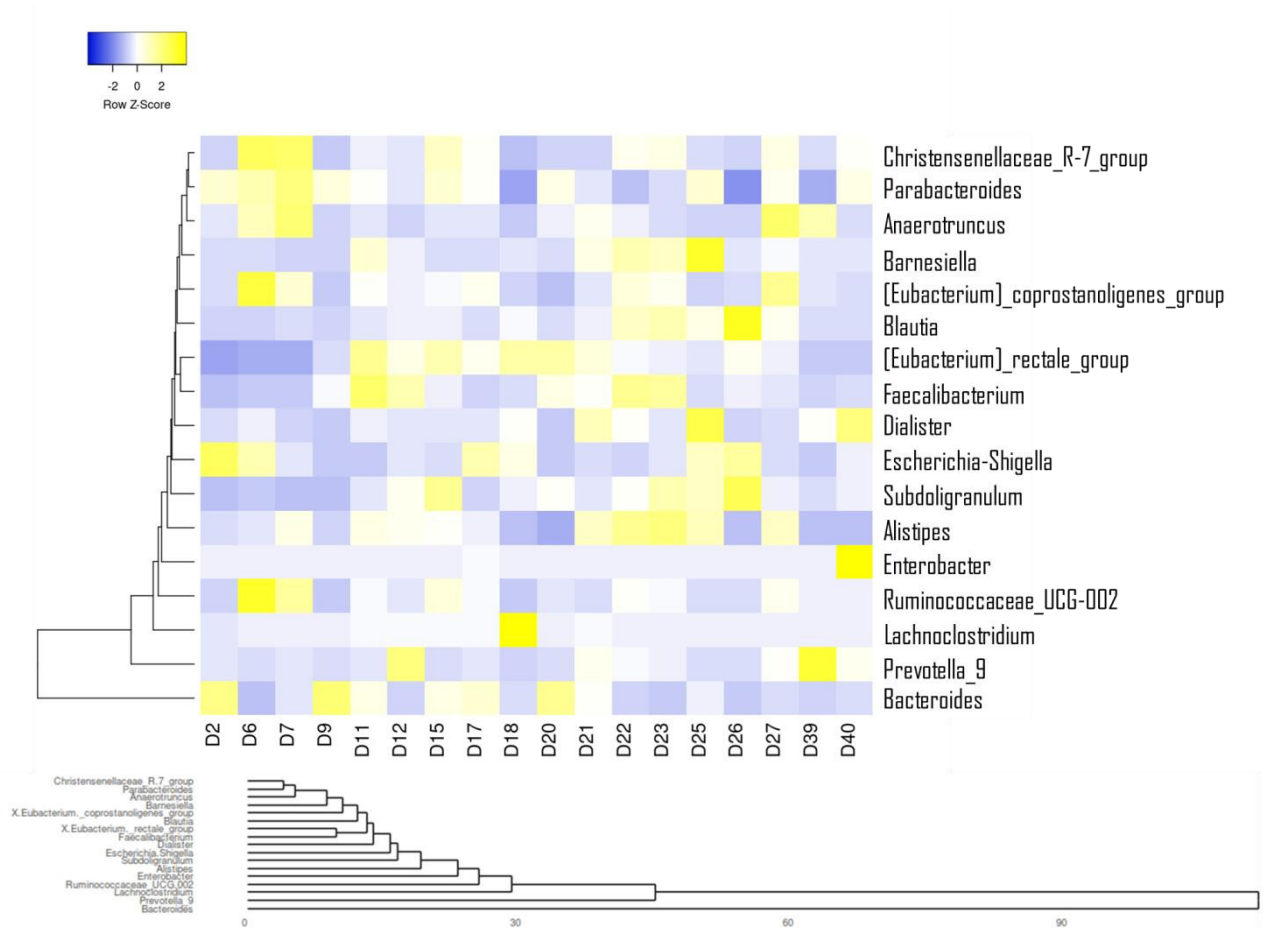


Рисунок 9А – Тепловая карта, демонстрирующая наиболее представленные рода в структуре кишечной микробиоты подростков основной группы

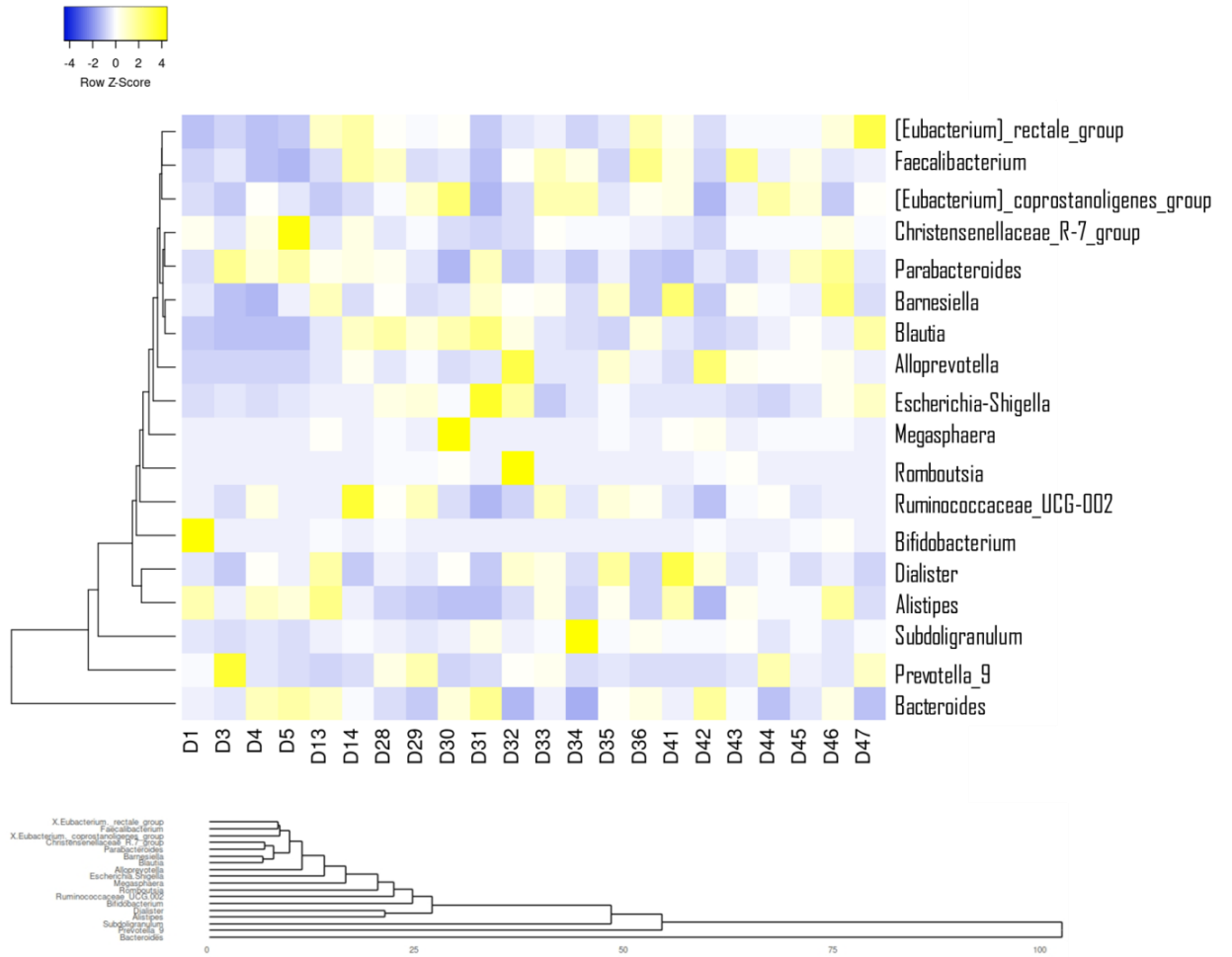


Рисунок 9В – Тепловая карта, демонстрирующая наиболее представленные рода в структуре кишечной микробиоты подростков контрольной группы

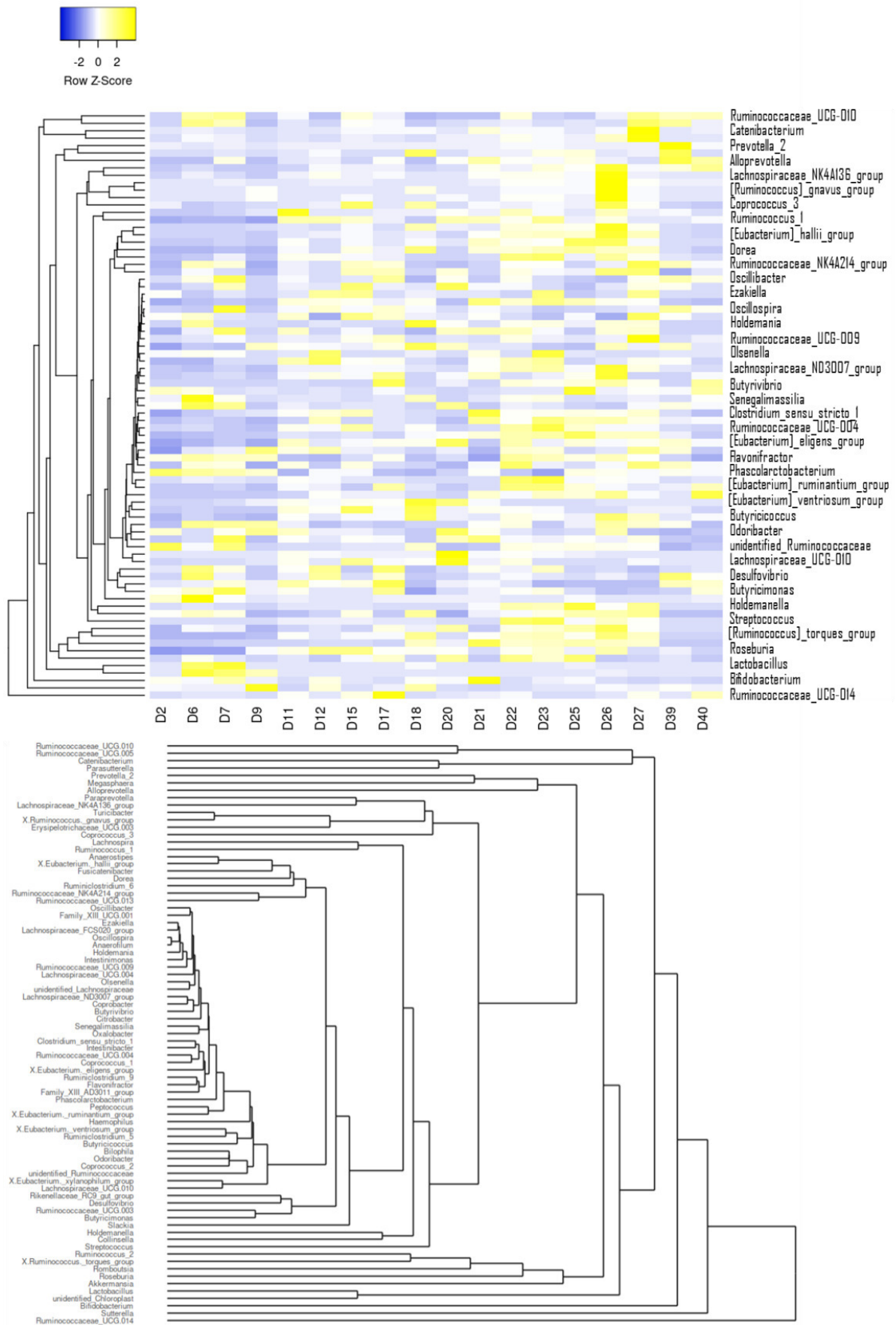


Рисунок 10 – Тепловая карта, демонстрирующая наименее представленные рода бактерий в структуре кишечной микробиоты подростков основной группы

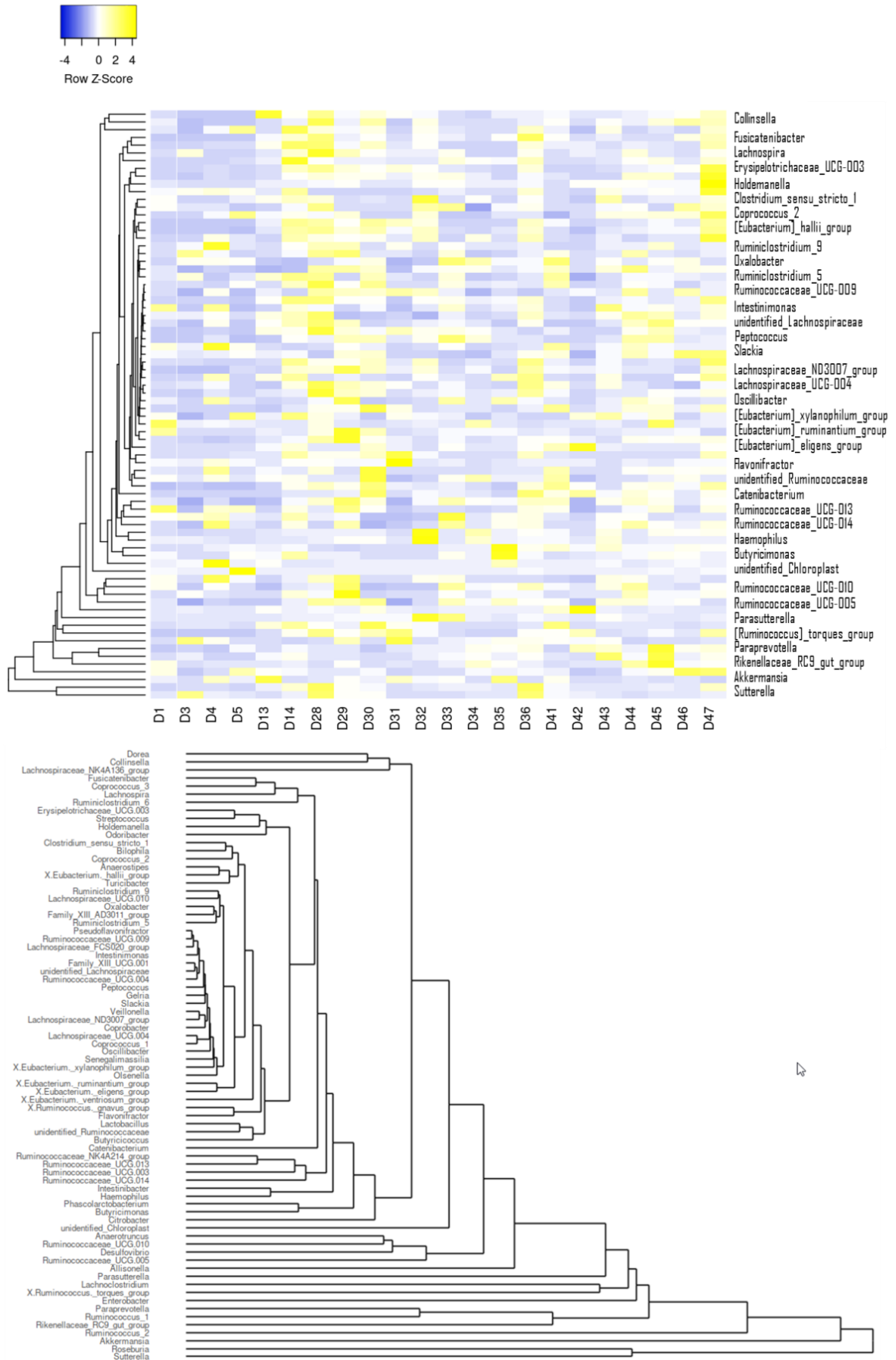


Рисунок 11 – Тепловая карта, демонстрирующая наименее представленные рода в структуре кишечной микробиоты подростков контрольной группы

Как видно из Рисунка 9А и В как у подростков с ожирением, так и у подростков с нормальной массой тела основной микробиом (около половины общего метагенома) составили пять наиболее представленных филогеномов: *Bacteroides* ($22,75 \pm 12,28$), *Prevotella* 9 ($7,88 \pm 9,01$), *Alistipes* ($5,88 \pm 3,48$), *Ruminococcaceae* UCG-002 ($5,31 \pm 3,72$), *Subdoligranulum* ($4,65 \pm 7,25$).

Обращает на себя внимание то, что доминирующим родом основного микробиома у подростков с ожирением (также как и у подростков с нормальной массой тела) в нашем исследовании был род *Bacteroides* ($22,75 \pm 12,28\%$), что не согласуется с данными других исследований. Так в исследовании Самойловой Ю.Г. представленность *Bacteroides* была вдвое меньше – $9,6\%$, [Самойлова Ю.Г., 2022].

У подростков с ожирением, в отличие от контроля, в составе основного микробиома отсутствовал род *Bifidobacterium*, принадлежащий филе Actinobacteria (Рисунок 10 и 11). Для сравнения, в исследовании Самойловой Ю.Г. в кишечной микробиоте детей и подростков с ожирением бактерии рода *Bifidobacterium* имели высокую относительную представленность – $19,3\%$ [Самойлова Ю.Г., 2022]. Бактерии рода *Bifidobacterium*, как известно, наиболее представлены в кишечной микробиоте детей, и их численность с возрастом постепенно снижается. Несогласованность результатов может объясняться участием в исследовании Самойловой Ю.Г. не только подростков, но и детей. Низкая представленность *Bifidobacterium* в кишечной микробиоте подростков с ожирением в нашем исследовании может быть обусловлена закономерными возрастными изменениями в их кишечной микробиоте.

На фоне отсутствия бактерий рода *Bifidobacterium* филы Actinobacteria в составе основного микробиома у подростков с ожирением компенсаторно увеличилась представленность филы Proteobacteria за счет рода *Enterobacter*.

Enterobacter (фила Proteobacteria), а также *Anaerotruncus* (фила Firmicutes) были двумя родами, представленность которых значительно отличалась между групп. Данные рода оказались в числе наиболее

представленных филотипов в основной группе (Рисунок 9А), и в числе наименее представленных – в контроле (Рисунок 11). После сравнительного анализа с помощью теста Манна-Уитни, подсчитывающим сумму рангов значений, а не их среднее, выяснилось, что численность бактерий рода *Enterobacter* в основной группе ниже, чем в контроле: 0,08 (0,02; 0,12) против 0,33 (0,08; 0,74) соответственно ($p = 0,01$). В свою очередь, относительная представленность *Anaerotruncus* у подростков с ожирением была значимо выше по сравнению с контролем (0,65 [0,42; 1,46] против 0,45 [0,33; 0,64] соответственно, $p = 0,04$).

Взаимосвязь данных бактерий с массой тела не считается очевидной, и исследования показывают противоречивые результаты. Некоторые работы устанавливают положительную связь продуктов метаболизма *Enterobacter* с ИМТ, и определяют этим бактериям роль патогенов при ожирении [Choi W.J., 2019; Wang S., 2019]. Другие, напротив, показывают негативную ассоциацию ИМТ и бактерий *Enterobacter*, которые преобладают в кишечной микробиоте худых людей по сравнению с микробиотой тех, кто имеет ожирение [Legrand R., 2020].

В отношении другого значимого рода *Anaerotruncus* одни исследования демонстрируют его негативную ассоциацию с ИМТ [Lv Y., 2019] и взаимосвязь с развитием ожирения у взрослых [Million M., 2012]. И напротив, по данным кросс-секционного исследования «HCHS/SOL» ($n = 1674$) *Anaerotruncus* показан преобладающим в кишечной микробиоте взрослых латиноамериканцев с ожирением [Kaplan R.C., 2019]. Кроме этого, существуют данные о том, что микробиота здоровых взрослых людей, находящихся на способствующей развитию ожирения диете с высоким содержанием насыщенных жирных кислот, содержит бактерии рода *Anaerotruncus*, что позволяет их рассмотреть как ранние предикторы ожирения [Bailén M., 2020].

На завершающем этапе оценки состава кишечной микробиоты у подростков проанализирован следующий таксономический уровень вида.

Идентифицировано 220 видов бактерий. Наиболее распространенные виды основной и контрольной групп (представленность > 0,01%) изображены на Рисунке 12, различия между групп отсутствовали.

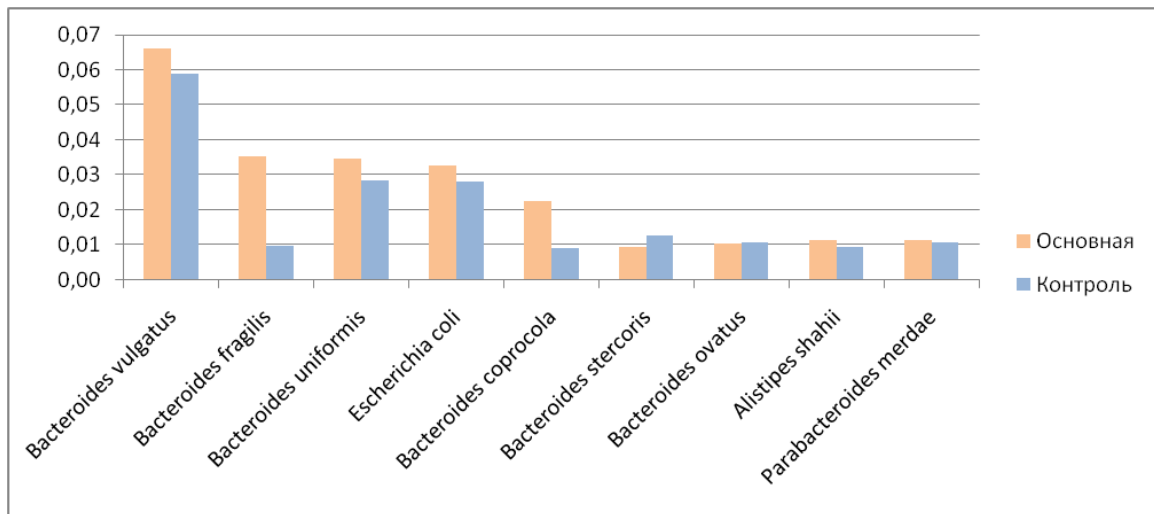


Рисунок 12 – Наиболее представленные виды от состава общего микробиома подростков основной и контрольной групп, %

Подростки обеих групп имели в составе кишечной микробиоты представителей нормобиоты: вид *Escherichia coli* и виды рода *Bacteroides* – *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides uniformis* и *Bacteroides vulgatus*, что находится в согласии с данными исследований, проведенных среди взрослой популяции [Tenaillon O., 2010; Kabiri L., 2013; Шевелева С.А., 2020; Bittinger K., 2020]. В свою очередь условно-патогенные и патогенные минорные виды *Clostridioides difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Campylobacter coli* & *jejuni* & *lari*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes*, в норме отсутствующие в составе нормобиоты [Шевелева С.А., 2020], не были представлены у подростков ни одной из групп.

Помимо этого, были обнаружены минорные виды, способствующих за счет своих метаболитов уменьшению воспаления в кишечнике и сдерживающие рост патогенных микроорганизмов [Crovesy L., 2020]: *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bacteroides plebeius*, *Bifidobacterium animalis*, *Lactobacillus brevis*. Индекс воспаления в кишечнике, представляющий собой соотношение *Bacteroides fragilis* к

Faecalibacterium prausnitzii [Ситкин С.И., 2017], также был в норме (составил 0,17 в контроле, 0,78 в основной группе при норме значений индекса менее 1,3).

Уникальные флотипы кишечной микробиоты подростков с разной массой тела

На завершающем этапе оценки таксономического состава кишечной микробиоты подростков рассмотрены уникальные флотипы, присущие кишечной микробиоте подростков с разной степенью ожирения и нормальной массой тела.

Используя визуальный анализ с помощью диаграмм Венна, определены уникальные флотипы кишечной микробиоты на уровне рода и вида для подростков с ожирением 1-2 степени ($2 \leq \text{SDS ИМТ} < 3$), с ожирением 3 степени ($\text{SDS ИМТ} \geq 3$) и нормальной массой тела (группа контроля) (Рисунок 13). Для проверки гипотезы о взаимосвязи уникальных бактерий и метаболических процессов подростка проведен корреляционный анализ между относительной представленностью уникальных флотипов и клинико-лабораторными показателями.

Из Рисунка 13 видно, что, несмотря на отсутствие значимых различий по индексам таксономического богатства и разнообразия (Таблица 9) между групп, по мере увеличения массы тела кишечная микробиота подростков характеризовалась бедным микробным разнообразием, снижением богатства, а также уменьшением числа уникальных флотипов. По сравнению с контролем у подростков с ожирением 1-2 степени число родов было ниже в два раза (25 родов по сравнению с 51 в контроле, $p = 0,003$); у подростков с ожирением 3 степени число видов было также ниже в два раза (3 вида по сравнению с 26 в контроле, $p = 0,0001$).

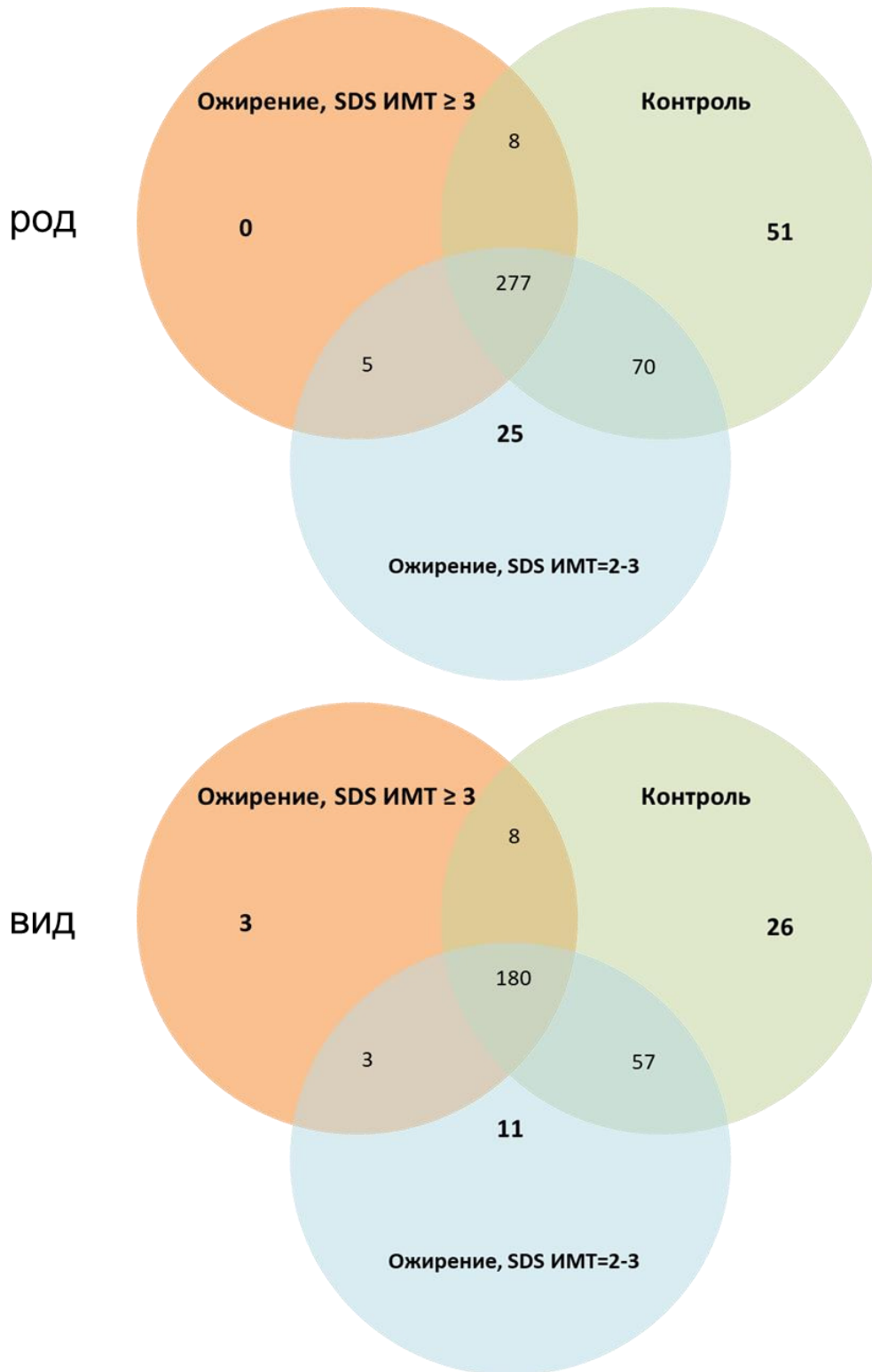


Рисунок 13 – Диаграмма Венна, демонстрирующая состав общих и уникальных флотипов у подростков основной и контрольной групп
 Примечание: SDS ИМТ – стандартное отклонение (standard deviation score, SDS) индекса массы тела (ИМТ).

Стоит отметить уникальные флотипы кишечной микробиоты подростков с 3 степенью ожирения: *Corynebacterium durum*, *Eubacterium sp.* 1-5, *Actinomyces graevenitzii*. В ходе корреляционного анализа установлена значимая умеренная связь бактерий *Corynebacterium durum* с показателем SDS ИМТ ($r = 0,34$, $p < 0,05$). Из этого следует, что увеличение массы тела сопряжено с увеличением представленности *Corynebacterium durum* и *vice versa*. Известно, что вид *Corynebacterium durum* – представитель Actinobacteria, продуцирует кислоту из глюкозы, галактозы, мальтозы, сахарозы, маннитола [Riegel P., 1997; Краева Л.А. 2011] и в норме населяет микробиоту ротоглотки [von Graevenitz A., 1998; Lee C.T., 2021]. В соответствии с этим, исследования определения роли данного вида для человека посвящены представленности вида в микробиоме ротовой полости и крайне немногочисленны [Francavilla R., 2014]. Роль *Corynebacterium durum*, равно как и флотипов *Eubacterium sp.* 1-5, *Actinomyces graevenitzii* для микробиома кишечника на сегодняшний день не определена.

Пока сложно оценивать клиническое значение выявленных уникальных флотипов для подростков с ожирением, поскольку они были открыты недавно и их патогенетический потенциал, и тем более клинический пока до конца неизвестен. В связи с огромным многообразием бактериальных видов, по мнению авторов мета-аналитических исследований, существуют микробные маркеры дисбиоза при ожирении, которые еще не определены [Indiani C.M.D.S.P., 2018; Crovesy L., 2020]. Уникальные флотипы, характерные для кишечной микробиоты с ожирением, с одной стороны, могут быть предикторами ранних метаболических нарушений. С другой стороны, обнаруженные у подростков с нормальной массой тела уникальные флотипы могут в будущем оценены как представители нормобиоты.

Таким образом, изучив основные характеристики кишечной микробиоты подростков с ожирением и нормальной массой тела, следующей задачей исследования стояло изучение особенностей кишечной микробиоты в зависимости от способа родоразрешения путем КС и длительности ГВ,

являющимися важными факторами риска ожирения раннего постнатального периода.

Часть результатов данной подглавы изложена в публикациях Novikova, E.A. 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 [Novikova E.A., CSGB 2020]; Novikova, E. 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 [Novikova E.A., 2022].

4.2 Описание индивидуальных кишечных микробиомов подростков с разной массой тела, рожденных путем кесарева сечения

Для изучения влияния способа родоразрешения на индивидуальные особенности кишечной микробиоты подростков с ожирением проведено описательное исследование по принципу «случай-контроль». С учетом группы сравнения анализируемая группа, сопоставимая по возрасту и полу, составила 6 подростков:

- подростки, рожденные от естественных родов, из них один с нормальной массой тела (№D44-m), два – с ожирением (№D39-m и №D12-f),
- подростки, рожденные с помощью КС: один – с нормальной массой тела (№D38-m), два – с ожирением (№D10-m и №D16-f)

Основные клинико-лабораторные характеристики подростков представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Основные клинико-лабораторные характеристики подростков с ожирением и нормальной массой тела с учетом родоразрешения

Показатель	Кесарево сечение			Естественные роды		
	Ожирение		Нормальная масса тела	Ожирение		Нормальная масса тела
	D10-m	D16-f		D38-m	D39-m	
Пол	мужской	женский	мужской	мужской	женский	мужской
Возраст, лет	11	11	17	13	15	17
ГВ > 4 месяцев	да	да	нет	да	да	нет
ИМТ, кг/м ²	30,4	33,0	21,8	29,1	37,4	22,0
SDS ИМТ	3,3	3,4	0,1	2,6	3,2	0,3
Глюкоза, ммоль/л	4,8	4,0	4,1	5,0	5,5	3,9
ОХ, ммоль/л	4,98	4,97	4,99	4,46	4,98	3,00
ТГ, ммоль/л	0,98	0,89	1,14	1,24	0,85	0,45
ЛПВП, ммоль/л	1,16	1,52	1,50	1,00	1,72	НД
ЛПНП, ммоль/л	3,37 ↑	3,04	2,97	2,90	2,87	НД
КА	3,3 ↑	2,3	2,3	3,5 ↑	1,9	НД

Примечание: f – female (женский пол); m – male (мужской пол); ↑ – значения, выше референсных; НД – нет данных. SDS ИМТ – стандартное отклонение индекса массы тела (standard deviation score). ГВ – грудное вскармливание; ИМТ – индекс массы тела; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности.

У подростков с ожирением обнаружены нарушения липидного обмена. У подростков мужского пола с ожирением был повышен КА независимо от способа родов. Также у подростка мужского пола с ожирением оказался выше нормы показатель ЛПНП – 3,37 ммоль/л.

По результатам метагеномного анализа ампликонов обнаружены изменения в составе кишечной микробиоты у подростков в зависимости от массы тела и способа родоразрешения. Уже на уровне фил, у подростков с ожирением, рожденных с помощью КС, наблюдалась относительно более высокая численность фил Bacteroidetes и Proteobacteria, а также более низкая численность Firmicutes и отсутствие филы Tenericutes по сравнению с подростками, рожденными естественным путем (Таблица 12). Представленность других фил, таких как Actinobacteria и Verrucomicrobia,

оказалась сопоставимой у подростков вне зависимости от массы тела и способа родоразрешения.

Несмотря на то, что исследования чаще всего показывают низкую представленность филы *Bacteroidetes* как при ожирении [Ley R.E., 2006], так и при ранней постнатальной колонизации кишечника [Marques T.M., 2010; Mueller N.T., 2015], относительная представленность *Bacteroidetes* не была снижена у подростков с ожирением. Что касается *Proteobacteria*, то с одной стороны, ее представители, такие как энтерококки и *Escherichia coli*, являются частью здоровой кишечной микробиоты [Tenaillon O., 2010], а с другой, многие условно-патогенные микроорганизмы принадлежат к этому классу [Brubaker R.R., 2016]. Увеличение их при выборе КС в качестве акушерской тактики может говорить не только о важности способа родоразрешения при формировании кишечной микробиоты, но и о сохранении его роли до позднего постнатального периода.

Другие филы представлены в значительно меньшем количестве, но тем не менее играют важную роль в метаболизме кишечной микробиоты. *Actinobacteria* и *Verrucomicrobia* относятся к здоровой микробиоте, и в их состав входят рода *Bifidobacterium* и *Akkermansia* [Hidalgo-Cantabrana C., 2017; Geerlings S.Y., 2018]. Данные филы были представлены в равной степени между подростками, родившимися естественным или оперативным путем. Это, вероятно, можно объяснить тем, что эти филы уравниваются другими. Бактерии другой филы, *Tenericutes*, играют важную роль в метаболизме хозяина, представляя собой внутриклеточные микроорганизмы, способные изменять внутриклеточный метаболизм [Trachtenberg S., 2005]. У подростков в нашем исследовании, имеющих ожирение и рожденных путем КС, не обнаружены бактерии, принадлежащие к *Tenericutes*. Таким образом, родоразрешение с помощью КС способствует формированию особенностей кишечной микробиоты у подростков с ожирением.

Таблица 12 – Характеристика индивидуальных кишечных микробиомов подростков с ожирением и нормальной массой тела с учетом родоразрешения на уровне крупных фил, %

Таксономический уровень	Кесарево сечение			Естественные роды		
	Ожирение		Нормальная масса тела	Ожирение		Нормальная масса тела
	D10-m	D16-f		D39-m	D12-f	
Bacteroidetes	63,4	61,3	49,9	62,8	53,7	53,1
Firmicutes	19,7	35,2	45,6	33,0	40,6	41,5
Proteobacteria	13,9	2,5	2,8	3,3	4,2	2,3
Actinobacteria	1,5	0,7	0,7	0,4	1,4	1,1
Verrucomicrobia	0,3	0,3	0,2	0,4	0,1	0,2
Tenericutes	0	0	0,8	0,1	0	1,7

Примечание: f – female (женский пол), m – male (мужской пол).

Качественные и количественные особенности кишечной микробиоты подростков с ожирением, рожденных с помощью КС, на более низком таксономическом уровне рода и вида отмечены также. На Рисунке 14 показаны самые распространенные рода отдельных кишечных микробиомов подростков, рожденных с помощью естественных и оперативных родов.

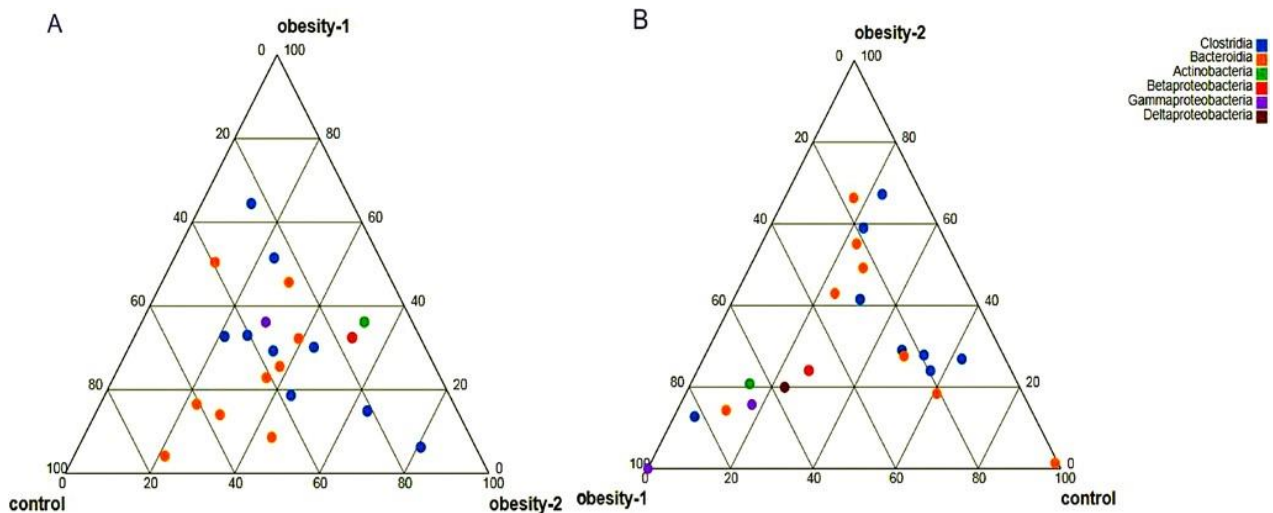


Рисунок 14 – Наиболее распространенные рода в структуре индивидуальных кишечных микробиомов подростков, рожденных путем естественных родов (А) и путем КС (В)

Примечание: obesity-1 and obesity-2 – подростки с ожирением, control – подростки с нормальной массой тела, КС – кесарево сечение. Цвет отдельных маркеров соответствует бактериальным филам из легенды.

Все три подростка, рожденные естественным путем, независимо от массы тела, имели общие рода бактерий, принадлежащие классам Clostridia, Bacteroidia, Gammaproteobacteria, Betaproteobacteria и Deltaproteobacteria, что, на Рисунке 14, изображено в виде общего бактериального ядра. Микробный пейзаж кишечника всех подростков, рожденных путем КС, напротив, не имел четкой структуры общего ядра и был разнородным. Неоднородность кишечной микробиоты рожденных путем КС в том числе характеризовалась появлением новых представителей микробного сообщества (Рисунок 15). Так, например, флотип *Bacteroidales* S24-7, также известный как семейство *Muribaculaceae* и характерный для здоровой кишечной микробиоты [Schroeder B.O., 2018; Tian B., 2021], был представлен значительно выше в основном микробиоме кишечника подростка с нормальной массой тела. При этом у подростков с ожирением увеличение *Bacteroides* (фила Bacteroidetes) сопровождалось увеличением *Lachnospiraceae* (фила Firmicutes), что согласуется с данными, предполагающими участие семейства *Lachnospiraceae* и фило Firmicutes в отложении жиров [Ley R.E., 2006; Bailén M., 2020]. В отношении взаимосвязи рода *Bacteroides* и способа родоразрешения согласия нет. По данным литературы у детей, рожденных путем КС, в раннем возрасте отмечается замедленный рост *Bacteroides* [Marques T.M., 2010; Mueller N.T., 2015]. В то же время в исследовании Yassour M. et al. у детей, рожденных путем КС, *Bacteroides* в первые 6-18 месяцев жизни вовсе отсутствовали, и напротив, преобладали в кишечной микробиоте детей, рожденных естественным путем [Yassour M., 2016].

На фоне появления новых членов бактериального сообщества некоторые его участники отсутствовали. Так, кишечная микробиота подростков с ожирением, рожденных путем КС, характеризовалась отсутствием флотипа RF39 (фила Tenericutes). Также у таких подростков отмечено снижение представителей *Phascolarctobacterium* и [Paraprevotellaceae], которые могут обладать протективным эффектом от формирования избыточной массы тела, поскольку представлены в

достаточном количестве в микробиоте подростка с нормальной масса тела. Также определено четыре уникальных фило типа: один для подростка без ожирения (*Actinomadura*) и три для подростков с ожирением (*Cardiobacterium*, *Sneathia*, *Balneimonas*) соответственно.

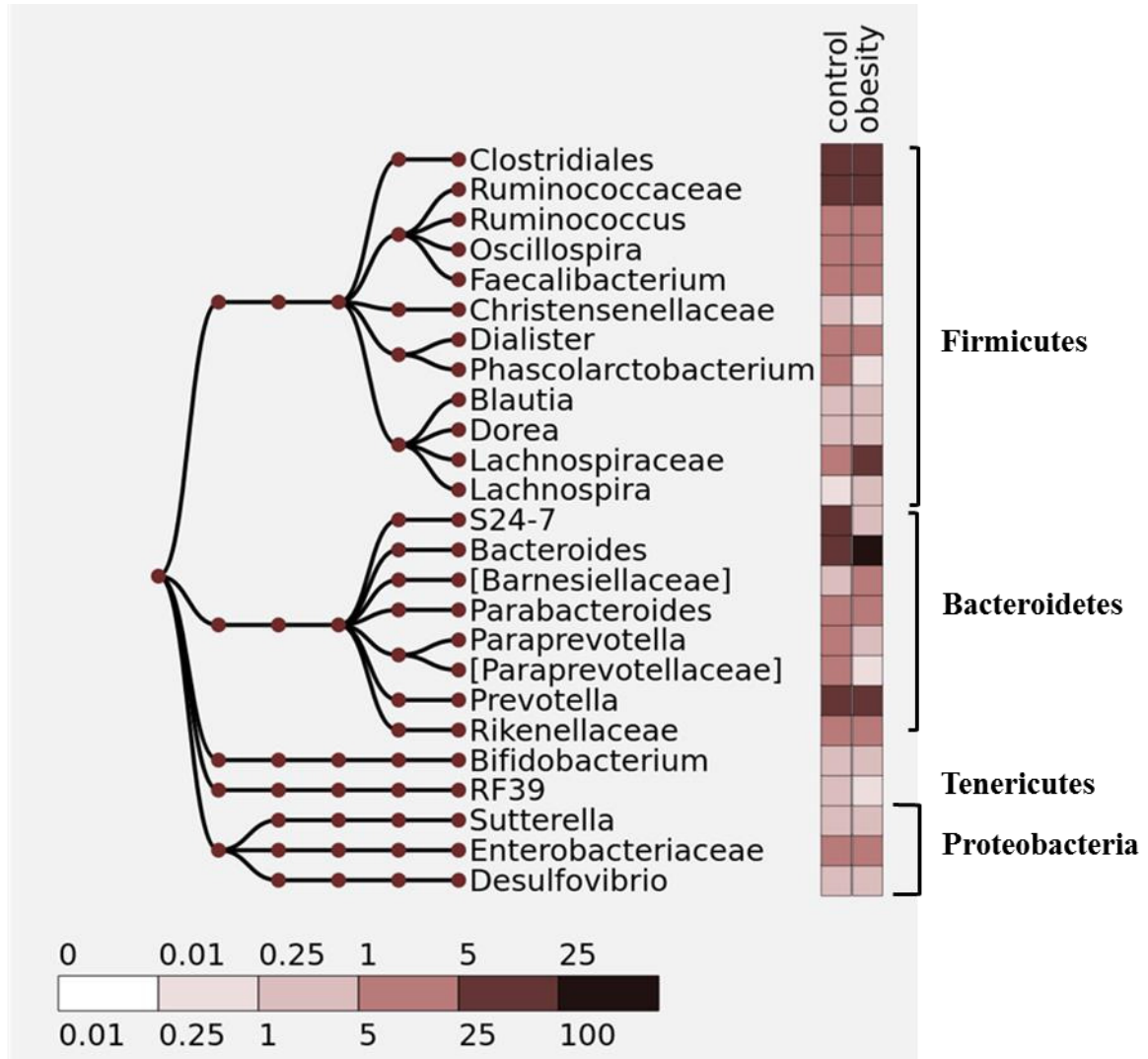


Рисунок 15 – Дендрограмма, демонстрирующая представленность топ-25 доминирующих фило типов в кишечной микробиоте подростков с ожирением и нормальным весом, рожденных путем КС

Примечание: control – подросток с нормальной массой тела, obesity – подростки с ожирением, КС – кесарево сечение.

Связь микробного метаболизма и метаболизма хозяина хорошо известна – дисбаланс в микробиоме кишечника может способствовать метаболическим изменениям в организме хозяина [Magnúsdóttir S., 2018].

Поэтому была создана модель метаболических путей микробиомов кишечника подростков на основе набора данных о парных взаимодействиях (согласно принципу «присутствует/отсутствует») среди наиболее представленных флотипов (Рисунок 16). Из Рисунка 16 видно, 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. Несмотря на наличие общего заболевания метаболический и микробиомный профиль каждого из подростков, рожденных путем КС, отличался не только от такового, присущего подросткам, рожденным с помощью естественных родов, но и между собой. ЛПНП подростка мужского пола с ожирением составил 3,37 ммоль/л. Помимо этого, КА у подростков мужского пола с ожирением был повышен независимо от способа родоразрешения. Поэтому возможно, ожирение у таких подростков протекает совершенно по-разному из-за влияния КС. Пока картина перекрестных взаимодействий метаболических путей как внутри бактериального сообщества, так и с метаболизмом хозяина, представляет собой *terra incognita*, однако ведутся исследования по достижению этого понимания [El-Semman I.E., 2014], в том числе и настоящее диссертационное исследование.

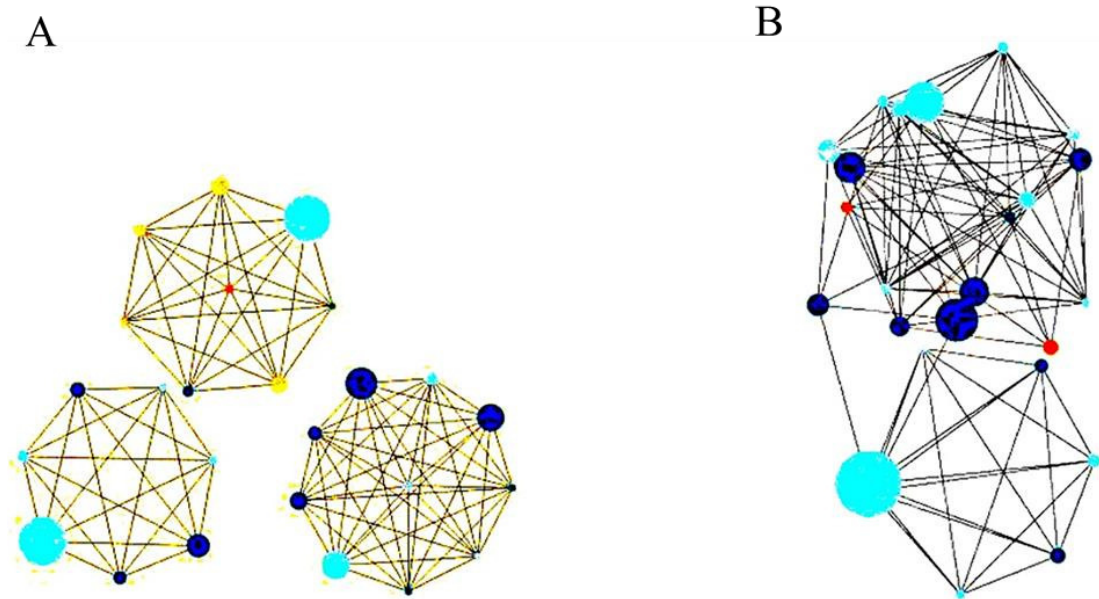


Рисунок 16 – Визуализация возможных метаболических путей 25 наиболее представленных фенотипов кишечных микробиомов подростков

Примечание: 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.

Таким образом, увеличение и снижение представленности отдельных фенотипов может свидетельствовать об участии кишечной микробиоты в формировании ожирения у подростков, рожденных с помощью КС. Полученные результаты уникальны тем, что выявленные изменения в составе кишечной микробиоты описаны для подростков в отличие от ряда работ, сообщающих об изменениях в микробиоте детей раннего возраста [Madan J.C., 2016; Беляева И.А., 2017; Николаева И.В., 2018].

Распространено мнение, что так называемый «микробный фенотип кесарева сечения» формируется не столько от отсутствия контакта новорожденного с материнской микробиотой, поскольку вероятнее всего внутриутробно плод не является стерильным, сколько от совокупности целого ряда факторов, сопутствующих проведению операции КС, и одним из ключевых является низкая продолжительность ГВ [Prior E., 2012]. Поэтому далее для изучения особенностей кишечной микробиоты при разной

длительности ГВ из общей группы исключены подростки, рожденные с помощью КС.

Материалы данной подглавы изложены в статье Novikova, E.A. 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 [Novikova E.A., 2020].

4.3 Сравнительный и корреляционный анализ кишечной микробиоты у подростков с разной массой тела и разной длительностью грудного вскармливания

В соответствие с задачами исследования основная и контрольная группы разделились на подгруппы в зависимости от длительности ГВ (менее или более четырех месяцев, поскольку четыре месяца являются минимально достаточным периодом рационального ГВ [Horta B.L., 2013; Prell C., 2016]):

1 подгруппа подростков с ожирением, находившихся на ГВ менее четырех месяцев ($n = 9$);

2 подгруппа подростков с ожирением, находившихся на ГВ более четырех месяцев ($n = 9$);

3 подгруппа подростков с нормальной массой тела, находившихся на ГВ менее четырех месяцев ($n = 11$);

4 подгруппа подростков с нормальной массой тела, находившихся на ГВ более четырех месяцев ($n = 11$).

Длительность ГВ в 1 подгруппе составила 1 (0,1; 2) месяцев, в 2 подгруппе – 12 (6; 20) месяцев, в 3 подгруппе – 1,5 (0; 2), в 4 подгруппе – 9 (6; 30) месяцев (Таблица 7).

При делении подростков с ожирением и подростков из контрольной группы на подгруппы по длительности ГВ исчезли отличия по ряду клинических и лабораторных параметров, которые были статистически значимы для подростков с ожирением, однако незначимы с клинической точки зрения, поскольку находились в пределах референсных интервалов

(Таблица 7 и 8 соответственно). Так, подростки с коротким и длительным ГВ основной и контрольной групп имели схожие значения ДАД ($p = 0,28$), инсулина ($p = 0,15$), индекса НОМА-IR ($p = 0,16$), ОХ ($p = 0,06$), КА ($p = 0,05$), общего билирубина ($p = 0,07$).

Те лабораторные параметры, которые были статистически и клинически значимыми для подростков с ожирением без деления по длительности ГВ, сохранили свою клиническую значимость в подгруппе подростков с длительностью ГВ менее четырех месяцев и ожирением: значения индекса НОМА-IR были высокими ($4,24 \pm 2,47$) и превышали референсный интервал, однако утратили статистическую значимость при сравнении с другими подгруппами ($p = 0,16$). Также значимые клинически, но не статистически, высокие значения АЛТ сохранились у подростков с ожирением вне зависимости от длительности ГВ при сравнении с контролем: $30,92 \pm 25,45$ Ед/л для подростков с ГВ менее четырех месяцев и $27,82 \pm 14,14$ Ед/л для подростков с ГВ более четырех месяцев ($p = 0,38$). Клинически и статистически значимая разница между основной группой и контролем сохранилась для показателя ЛПНП: подростки с ожирением вне зависимости от длительности ГВ имели высокие значения ЛПНП ($2,89 \pm 0,64$ ммоль/л для подростков с ГВ менее четырех месяцев и $3,03 \pm 0,56$ ммоль/л для подростков с ГВ более четырех месяцев, $p = 0,02$ при сравнении с контролем).

Таким образом, вероятно, на метаболические характеристики подростков более всего влияет масса тела, чем длительность ГВ, поскольку при делении на подгруппы с учетом этого фактора, исчезли статистические различия по многим параметрам углеводного, липидного и пигментного обменов.

При анализе кишечной микробиоты у подростков с разной массой тела и длительностью ГВ обнаружено влияние ГВ на ее структуру и состав.

Индексы таксономического богатства и разнообразия, представленность основных фил кишечной микробиоты у подростков с разной массой тела и длительностью ГВ были сходными (Рисунок 17 и 18).

Отличия находились глубже, на более низких таксономических уровнях. Значимыми оказались филогены *Catenibacterium*, *Ruminococcaceae* UCG-014, *Dialister*, *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium adolescentis* и *Bacteroides plebeius* (Рисунок 19). Стоит отметить, что при разделении групп по длительности ГВ различия между основной группой и контролем в отношении *Enterobacter* и *Anaerotruncus* не сохранились.

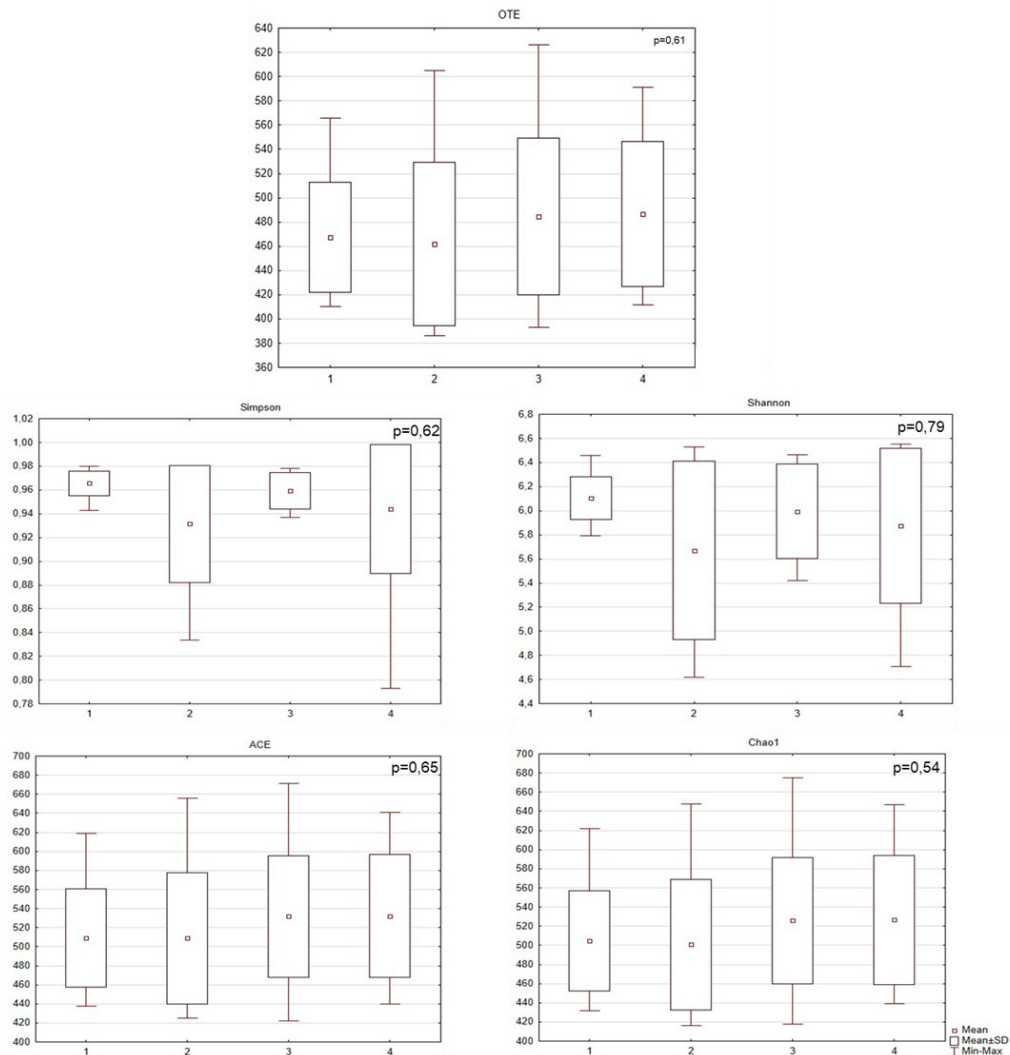


Рисунок 17 – Индексы таксономического богатства и разнообразия кишечной микробиоты подростков в зависимости от массы тела и длительности грудного вскармливания

Примечание: OTE – операционные таксономические единицы, Simpson, Shannon, Chao1 и ACE – индексы богатства и разнообразия. Mean – среднее значение, MeanSD – стандартное отклонение среднего, Min-Max – минимальное и максимальное значение. ГВ – грудное вскармливание. Группа 1 – подростки с ожирением, находившиеся на ГВ < 4 месяцев, группа 2 – подростки с ожирением, находившиеся на ГВ > 4 месяцев, группа 3 – подростки с нормальной массой тела, находившиеся на ГВ < 4 месяцев, группа 4 – подростки с нормальной массой тела, находившиеся на ГВ > 4 месяцев.

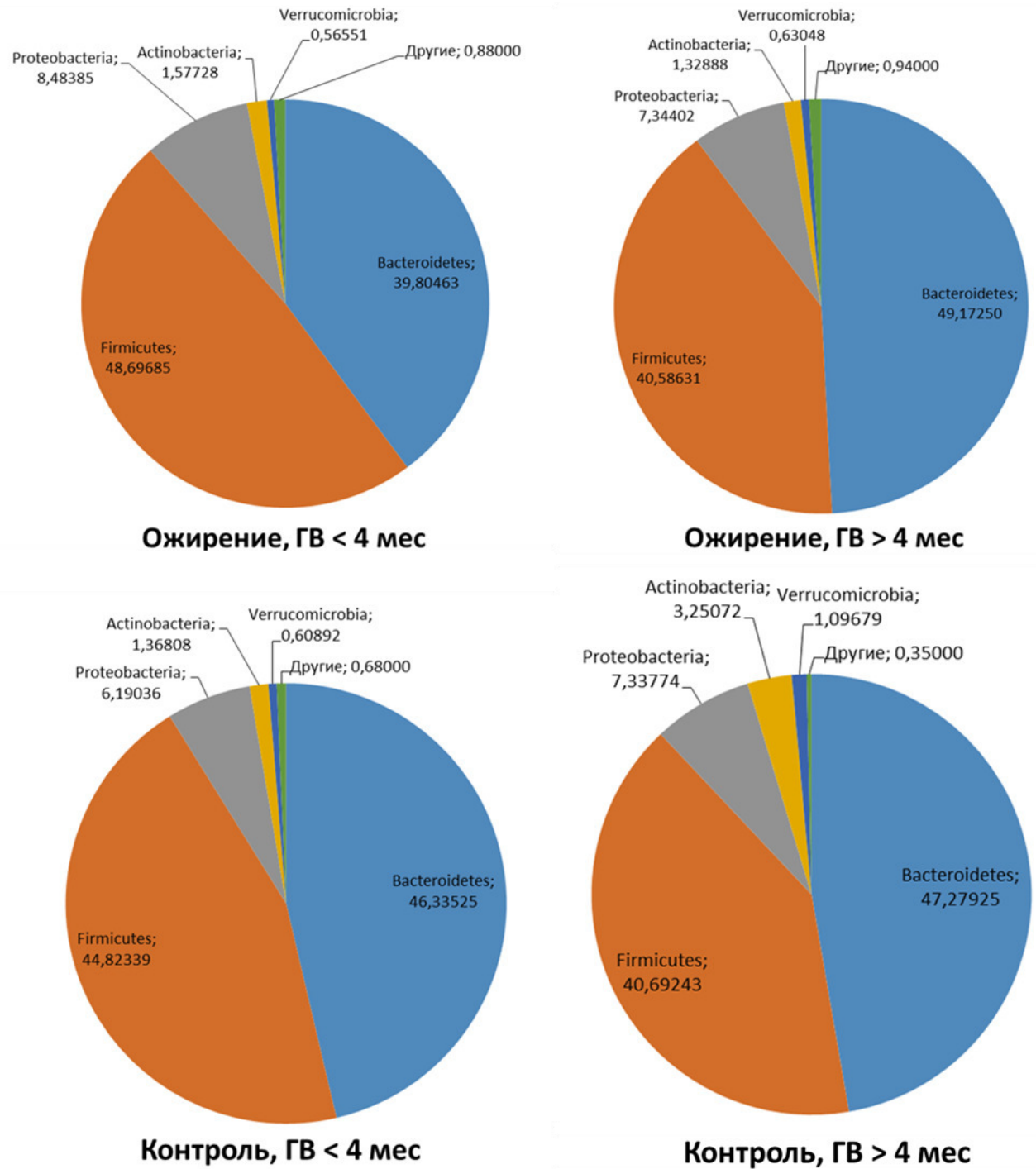


Рисунок 18 – Относительная представленность фил кишечной микробиоты подростков основной и контрольной групп с разной длительностью грудного вскармливания (ГВ), %

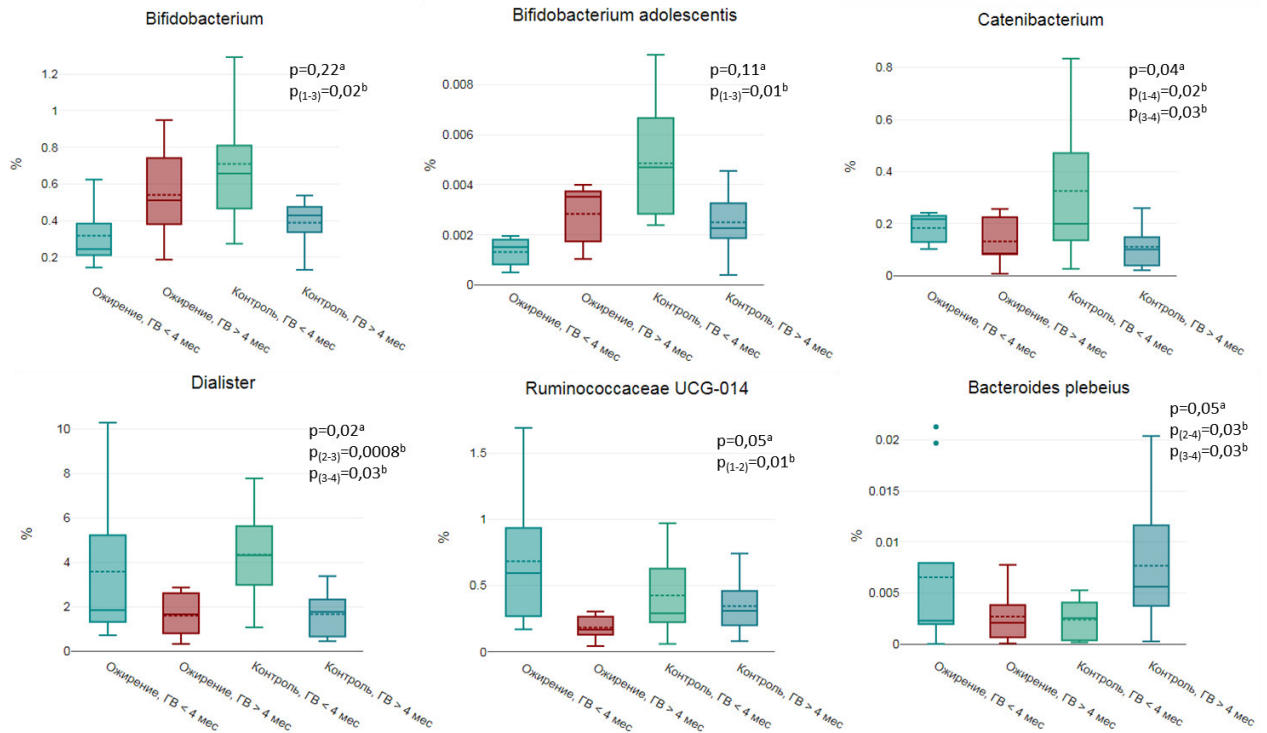


Рисунок 19 – Относительная представленность филоטיפов бактерий (%), статистически различающихся у подростков основной и контрольной групп с разной длительностью грудного вскармливания, Me (25; 75)

Примечание: сравнение проведено в четырех подгруппах с помощью критерия Краскела-Уоллиса (а) и апостериорного анализа критерия Манна-Уитни (b), 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 группа (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; --- – среднее значение; -- – медиана с верхним и нижним квантилями. ГВ – грудное вскармливание.

Обнаруженные значимые филоטיפы характеризовали кишечную микробиоту подростков с ГВ менее четырех месяцев с ожирением и без, а также микробиоту подростков с нормальной массой тела и ГВ более четырех месяцев.

Особенности кишечной микробиоты у подростков с ГВ менее четырех месяцев и ожирением

Несмотря на отсутствие значимых различий по основным индексам кишечной микробиоты, при углубленном анализе обнаружено низкое бактериальное разнообразие в подгруппе подростков с ожирением и ГВ менее четырех месяцев. Так, в этой подгруппе индекс F/V составил 1,22 по сравнению с тремя другими подгруппами (F/V в которых был $< 1,0$), что говорит о преобладании Firmicutes над Bacteroidetes, однако без статистической достоверности ($p > 0,05$). Помимо филы Firmicutes, в их кишечной микробиоте была относительно более представлена фила Proteobacteria (Рисунок 18), и наблюдалось значимое снижение Actinobacteria по сравнению с подростками контрольной группы, имеющими длительность ГВ менее четырех месяцев ($p = 0,02$).

Таксономическим уровнем ниже у подростков с длительностью ГВ менее четырех месяцев и ожирением закономерно отмечено снижение представленности бактерий рода *Bifidobacterium* (0,25 [0,22; 0,57] у подростков с ожирением и длительностью ГВ менее четырех месяцев, 0,66 [0,42; 0,81] у подростков с нормальной массой тела и длительностью ГВ менее четырех месяцев, $p = 0,02$) и соответственное снижение вида *Bifidobacterium adolescentis* внутри этого рода (0,002 [0,001; 0,002] у подростков с ожирением и длительностью ГВ менее четырех месяцев, 0,005 [0,003; 0,007] у подростков с нормальной массой тела и длительностью ГВ менее четырех месяцев, $p = 0,01$) (Рисунок 19). Интересно, что снижение бифидобактерий было характерно исключительно для группы подростков с ожирением и ГВ менее четырех месяцев. В группе подростков с ожирением и длительностью ГВ более четырех месяцев и в контроле количество бифидобактерий было сходным. Поэтому нельзя сказать, что такое снижение обусловлено только ожирением или только короткой длительностью ГВ, причины снижения бифидобактерий могут быть в чем-то другом. Возможно, причина в сочетании этих двух факторов вместе – ожирения и низкой

длительности ГВ, поскольку снижение бифидобактерий наблюдалось исключительно у подростков с ожирением и ГВ менее четырех месяцев.

По данным корреляционного анализа обнаружена положительная общая корреляция показателя ЛПВП с бактериями рода *Bifidobacterium* и вида *Bifidobacterium adolescentis* для всей изучаемой популяции подростков ($r = 0,49$ и $r = 0,42$ соответственно, $p < 0,05$). Помимо этого, имелась обратная связь КА и бактерий рода *Bifidobacterium* ($r = -0,34$, $p < 0,05$). Обнаруженные взаимосвязи подтверждают протективную роль бифидобактерий, направленную на поддержание метаболического здоровья.

Бифидобактерии являются представителями здоровой кишечной микробиоты [Бокова Т.А., 2014; Ноу У.Р., 2017]. Избыточное питание с высоким содержанием жиров способствует набору веса и значительно снижает количество бактерий рода *Bifidobacterium* [Schroeder В.О., 2018], и напротив, добавление *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium adolescentis*) в рацион приводит к снижению веса и жировой массы [Chen J., 2012]. Вероятный механизм протективного действия объясняется тем, что *Bifidobacterium adolescentis* снижает воспаление в кишечнике и печени за счет предотвращения перекисного окисления липидов и активации транскрипционного фактора NF-κB [Reichold 2014; Wang В., 2021]. Исследования подтверждают вклад бифидобактерий в метаболическое здоровье, показывая их высокую представленность в кишечной микробиоте как детей, так и подростков, имеющих нормальную массу тела по сравнению с ожирением [Ignacio А., 2016]. Однако в исследованиях не изучается численность бифидобактерий у детей или подростков с ожирением, имеющих разную длительностью ГВ.

Помимо снижения числа бифидобактерий, у подростков с ожирением и ГВ менее четырех месяцев обнаружено значимое увеличение представленности фило типа *Ruminococcaceae* UCG-014 по сравнению с подростками с ожирением и ГВ более четырех месяцев (0,73 [0,28; 0,98] и 0,19 [0,14; 0,30] соответственно, $p = 0,01$) (Рисунок 19).

Немногочисленные исследовательские работы показывают, что филотип *Ruminococcaceae* UCG-014 семейства *Ruminococcaceae* связан со здоровым метаболизмом кишечной микробиоты и обладает полезными для человека функциями. Так, в эксперименте показано, что представленность филотипа *Ruminococcaceae* UCG-014, и семейства *Ruminococcaceae* в целом, снижаются в кишечной микробиоте мышей, находящихся на диете с высоким содержанием жиров, которая ведет к ожирению и колиту [Zhao L., 2017; Wang C., 2019; Tian B., 2021]. При этом увеличение представленности *Ruminococcaceae* UCG-014 происходит за счет снижения окислительного стресса [Liu G., 2018] и продукции бутирата с последующим воздействием на нитратный метаболизм, что в итоге снижает воспаление в кишечнике, и поэтому *Ruminococcaceae* UCG-014 рассматривается как полезная бактерия [Hu L., 2020; Zhao D., 2021]. Напротив, в нашем исследовании высокие значения представленности *Ruminococcaceae* UCG-014 отмечены у подростков с ожирением и короткой длительностью ГВ по сравнению с подростками с ожирением и более длительным периодом ГВ, поэтому вероятно, короткая продолжительность ГВ может способствовать увеличению численности данной бактерии.

Особенности кишечной микробиоты у подростков с ГВ менее четырех месяцев вне зависимости от массы тела

Вне зависимости от массы тела в кишечной микробиоте всех подростков, находившихся на ГВ менее четырех месяцев, отмечена высокая представленность бактерий рода *Catenibacterium* (0,22 [0,15; 0,24] у подростков с ожирением и 0,20 [0,12; 0,59] у подростков контрольной группы с нормальной массой тела по сравнению с подростками, находившимися на ГВ более четырех месяцев; 0,09 [0,08; 0,22] у подростков основной группы основной и 0,10 [0,04; 0,16] у подростков контроля соответственно, $p < 0,05$) (Рисунок 19).

Catenibacterium является частью семейства *Erysipelotrichaceae*, который считается предиктором ожирения у взрослых [Bailén M., 2020]. Помимо

этого, род *Catenibacterium* рассматривается также и у детей как самостоятельный, новый маркер дисбиоза при ожирении [Gallardo-Becerra L., 2020]. По всей видимости, это связано с тем, что данный род согласно исследованиям, имеет положительную корреляцию с массой тела, ЛПНП, TNF- α , и отрицательную связь с ЛПВП [Yue C., 2020].

Нельзя однозначно сказать, что *Catenibacterium* как бактерия, обладающая обесогенным потенциалом, в нашей работе имела самую высокую представленность у подростков с ожирением. Как раз наоборот, максимальные значения представленности *Catenibacterium* были у подростков с нормальной массой тела и длительностью ГВ менее четырех месяцев. Одновременно с этим самые низкие значения *Catenibacterium* отмечены также у подростков с нормальной массой тела, но с ГВ более четырех месяцев.

Таким образом, именно длительность ГВ, а не масса тела в большей степени определяла численность бактерий *Catenibacterium*. Совершенно закономерно в корреляционном анализе была выявлена отрицательная связь *Catenibacterium* с длительностью ГВ ($r = -0,34$, $p < 0,05$). В связи с этим, низкая продолжительность ГВ, вероятно, способствует увеличению представленности бактерий рода *Catenibacterium* в кишечной микробиоте подростков как с ожирением, так и с нормальной массой тела.

Особенности кишечной микробиоты у подростков с ГВ менее четырех месяцев и нормальной массой тела

Подростки с ГВ менее четырех месяцев и нормальной массой тела имели высокую относительную представленность бактерий рода *Dialister* по сравнению с подростками, имевшими длительность ГВ более четырех месяцев и ожирение ($p = 0,0008$), либо нормальную массу тела и ту же длительность ГВ ($p = 0,03$) (Рисунок 19). В ходе корреляционного анализа подтверждена данная значимая закономерность и показано, что при снижении длительности ГВ представленность *Dialister* увеличивается ($r = -0,37$, $p < 0,05$). Увеличение *Dialister*, в свою очередь, приведет к снижению ТГ

($r = -0,73$, $p < 0,05$). Таким образом, явной закономерности изменения представленности *Dialister* при ожирении не было обнаружено.

Данные литературы сообщают противоречивую информацию о взаимосвязи *Dialister* и массы тела у взрослых и детей. В первом популяционном исследовании таксономического состава кишечной микробиоты у детей 6-7 лет «KOALA» ($n = 295$) не выявлено связи *Dialister* с избыточной массой тела [Mbakwa C.A., 2018]. В последующих исследованиях Quiroga R. et al., 2020 г. ($n = 25$) и Chen et al., 2020 г. ($n = 28$) было показано, что у детей и подростков с ожирением (6-12 лет) имеется снижение относительной представленности *Dialister* в кишечной микробиоте в отличие от детей с нормальной массой тела [Chen X., 2020; Quiroga R., 2020]. Обнаруженные нами данные о большей значимости длительности ГВ, чем массы тела в отношении увеличения представленности *Dialister*, обогащают текущие исследования в данной области и скорее показывают положительное влияние *Dialister* на кишечную микробиоту подростков, чем негативное.

Особенности кишечной микробиоты у подростков с ГВ более четырех месяцев и нормальной массой тела

У подростков с нормальной массой тела и ГВ более четырех месяцев установлена высокая представленность бактерии вида *Bacteroides plebeius* ($p < 0,05$) по сравнению с подростками, имеющими ожирение, а также с подростками, имеющими нормальную массу тела и ГВ более четырех месяцев (Рисунок 19). Полученные результаты могут свидетельствовать о значимости данной бактерии для здоровых подростков с достаточной продолжительностью ГВ.

Исследования показывают положительный эффект *Bacteroides plebeius* для кишечной микробиоты человека. *Bacteroides plebeius* имеет уникальный фермент порфираназа, который расщепляет порфиран – сульфатированный полисахарид, содержащийся в красных водорослях рода *Porphyra* [Munoz-Munoz J., 2021]. Красные водоросли или, более известные как водоросли Нори, составляют большую часть ежедневного рациона японцев,

распространенность ожирения у которых является одной их самых низких на планете (4,3% по сравнению с 23,1% в России). По всей вероятности, *Bacteroides plebeius*, добавляет человеку новые катаболические функции, участвуя в переработке полисахаридов и нормализации массы тела [Hehemann J.H., 2010]. Питание современных европейцев включает в себя блюда традиционной японской кухни, что, надо полагать, способствует обогащению кишечной микробиоты европейцев бактерией *Bacteroides plebeius*.

В нашем исследовании подчеркнуто, что представленность *Bacteroides plebeius* в кишечной микробиоте, может быть обусловлена не только нормальной массой тела подростка, как показано в других исследованиях, но и длительностью ГВ. Так, в работе López-Contreras V.E. et al. мексиканские дети и подростки (6-12 лет, n = 71) с нормальной массой тела имели высокую представленность бактерии по сравнению с теми, кто имел ожирение [López-Contreras V.E., 2018]. В нашей работе учтена длительность ГВ и показано увеличение представленности *Bacteroides plebeius* только у подростков с нормальной массой тела и длительностью ГВ более четырех месяцев.

Уникальные флотипы кишечной микробиоты подростков с разной массой тела и длительностью грудного вскармливания

Несмотря на то, что индексы альфа-разнообразия не различались между группами, тем не менее, качественное нарушение бактериального разнообразия имело место быть из-за изменения числа уникальных флотипов (Рисунок 20). Как видно из диаграммы Венна на Рисунке 20 особенно явно снижение бактериального разнообразия проявилось в группе подростков с ожирением, находившихся на ГВ менее четырех месяцев: в их кишечной микробиоте было всего три уникальных флотипа на уровне рода, в то время как у подростков с ожирением и ГВ более четырех месяцев, а также в контроле их количество было более 20 ($p = 0,004$ при сравнении с уникальными флотипами подростков с ожирением и ГВ более четырех

месяцев и $p = 0,0001$ при сравнении с уникальными флотипами подростков группы контроля и длительностью ГВ менее четырех месяцев).

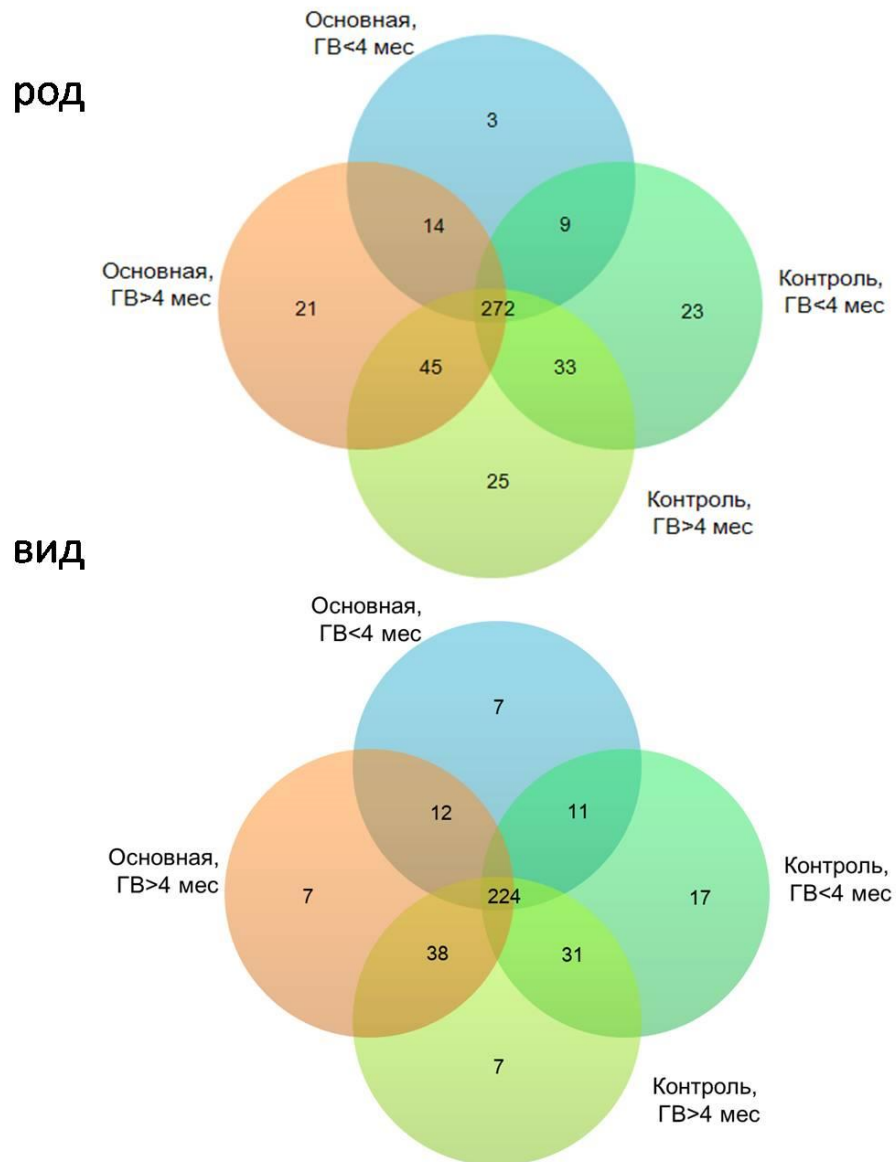


Рисунок 20 – Диаграмма Венна, демонстрирующая состав общих и уникальных флотипов у подростков основной и контрольной групп с разной длительностью грудного вскармливания (ГВ)

Для подростков с ожирением и ГВ менее четырех месяцев определено десять уникальных флотипов.

При анализе клинической значимости выявленных уникальных флотипов для подростков обнаружено, что в литературе отсутствуют исследования данных флотипов в контексте ГВ, а также их роли для детей

подросткового возраста. Тем не менее, особого внимания заслуживает уникальный вид *Streptococcus mutans*, поскольку только для него в литературе имеется описание изменения численности в зависимости от длительности ГВ, однако в составе микробиоты полости рта. Недавние исследования определяют *Streptococcus mutans* как представителя нормобиоты полости рта, который способствует профилактике раннего детского кариеса [Bullappa D., 2017]. Известно, что представленность *Streptococcus mutans* снижается в полости рта при ГВ менее 19 месяцев [Yonezu T., 2017], и может полностью отсутствовать в полости рта младенцев при исключительно искусственном вскармливании [Reed T., 2014]. Таким образом, чем меньше продолжительность ГВ, тем меньше представленность *Streptococcus mutans* в полости рта здоровых младенцев. Нами обнаружена противоположная зависимость данной бактерии от длительности ГВ для подростков, имеющих ожирение и длительность ГВ менее, чем четыре месяца: чем меньше длительность ГВ, тем больше относительная представленность *Streptococcus mutans* в их кишечной микробиоте ($r = -0,32$, $p < 0,05$). Интересно, что данная бактерия отсутствовала в кишечной микробиоте подростков с нормальной массой тела и у подростков с ожирением и ГВ более четырех месяцев. Возможно, *Streptococcus mutans* играет другую роль при метаболических нарушениях, и имеет иные функции в составе микробиоты кишечника, а не полости рта, что в будущем еще предстоит выяснить исследователям.

Резюме

По результатам второго этапа у подростков с ожирением установлен дисбиоз кишечной микробиоты на формирование которого влияли факторы родоразрешения путем КС и продолжительность ГВ менее четырех месяцев.

В целом изучаемая популяция подростков имела общее бактериальное ядро кишечной нормобиоты. Подростки с ожирением имели относительно высокие значения индексов альфа-разнообразия кишечной микробиоты ($p > 0,05$), сходные с индексами подростков с нормальной массой тела. Кроме того, в ходе проведенного корреляционного анализа показана обратная

взаимосвязь индексов альфа-разнообразия Shannon и Simpson и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR у подростков вне зависимости от массы тела. При разделении общей исследуемой выборки подростков по SDS ИМТ обнаружено, что подростки с 3 степенью ожирения имеют самое низкое бактериальное разнообразие кишечной микробиоты за счет снижения числа уникальных филотипов по сравнению с разнообразием микробиоты подростков 1-2 степеней ожирения и контролем.

При последовательном анализе состава кишечной микробиоты на разных таксономических уровнях, прослеживались отклонения в нормальном составе кишечной микробиоты на уровне фил и рода. Соотношение F/B, свидетельствующее о преобладании предрасполагающей к набору массы тела филы Firmicutes над Bacteroidetes, у подростков с ожирением было выше нормы (1,003 при норме менее 1,0), однако без статистической достоверности ($p = 0,46$). Кишечная микробиота подростков с ожирением на уровне рода отличалась от контроля за счет низкой относительной представленности бактерий рода *Enterobacter* и высокой представленности бактерий *Anaerotruncus*.

При анализе особенностей кишечной микробиоты при разном способе родоразрешения, обнаружено, что кишечная микробиота подростков с ожирением, рожденных с помощью КС, отличается уникальностью за счет наличия бактерий уникальных родов *Cardiobacterium*, *Sneathia*, *Balneimonas* и отсутствия в составе филы Tenericutes (филотип RF39). Метаболические пути кишечных бактерий подростков, рожденных с помощью КС, отличаются автономностью, т.к. не имеют общих точек соприкосновения. В отличие от них метаболические пути микробиомов кишечника подростков, рожденных естественным путем, пересекаются. Таким образом, несмотря на наличие общего заболевания, метаболический и микробиомный профиль подростков, рожденных путем КС, отличался не только от профиля подростков, рожденных с помощью естественных родов, но и между собой. Поэтому можно заключить, что особенности кишечной микробиоты подростков,

рожденных путем КС, зависят в большей степени от родоразрешения, чем от массы тела.

При исследовании кишечной микробиоты у подростков с ожирением и разной длительностью ГВ, установлена значимость ожирения для формирования дисбиоза.

Подростки с ожирением (без разделения на степени) и ГВ менее четырех месяцев имели низкое бактериальное разнообразие кишечной микробиоты из-за снижения числа уникальных флотипов по сравнению с подростками, имеющими ожирение и ГВ более четырех месяцев, а также контролем. Выявленные уникальные флотипы свидетельствуют о существовании определенного паттерна кишечной микробиоты у подростков при наличии у них ожирения, при рождении путем КС и длительности ГВ менее четырех месяцев, однако их клиническую значимость еще предстоит определить.

Соотношение F/V у таких подростков было выше нормы, однако без статистической достоверности ($p > 0,05$), при этом наблюдалось значимое снижение протективной флоты *Actinobacteria* ($p = 0,02$), что указывает на дисбиоз кишечной микробиоты уже на самом крупном уровне фил. Закономерно, что таксономическим уровнем ниже отмечено снижение представителей флоты *Actinobacteria* – бактерий рода *Bifidobacterium* и вида *Bifidobacterium adolescentis*. Также в исследовании подтверждена роль бифидобактерий в поддержании метаболического здоровья человека: выявлена прямая связь бифидобактерий и значений ЛПВП, а также обратная связь с КА у подростков вне зависимости от массы тела. Помимо этого, кишечная микробиота подростков с ожирением и ГВ менее четырех месяцев характеризовалась высокой представленностью флотипа *Ruminococcaceae* USG-014 ($p = 0,01$), который имел прямую связь с ЛПНП и ОХ, что может указывать на возможную вовлеченность данной бактерии в липидный метаболизм и метаболические нарушения.

Подростки с нормальной массой тела и длительностью ГВ менее четырех месяцев имели высокую относительную представленность бактерий рода *Dialister*. При этом у подростков, находившихся на ГВ более четырех месяцев, вне зависимости от массы тела наблюдалось четкое снижение бактерий *Dialister*. Не установлено явной закономерности изменения представленности *Dialister* при ожирении. Соответственно, находясь в обратной взаимосвязи друг с другом, длительность ГВ оказывает влияние на изменение численности *Dialister*, при этом большее, чем масса тела.

Подростки с нормальной массой тела и длительностью ГВ более четырех месяцев имели самые низкие значения бактерий рода *Catenibacterium* в кишечной микробиоте среди всех сравниваемых подгрупп. Несмотря на то, что согласно некоторым исследованиям *Catenibacterium* рассматривается как маркер дисбиоза при ожирении, в нашем исследовании не обнаружено увеличения представленности *Catenibacterium* при ожирении. Вместо этого была обнаружена четкая связь представленности *Catenibacterium* с длительностью ГВ. Именно длительность вскармливания, а не масса тела в большей степени определяла численность бактерий *Catenibacterium* в кишечной микробиоте подростков.

Полученные результаты указывают на сохранение метаболически неблагоприятного влияния короткой продолжительности ГВ (менее четырех месяцев) при формировании ожирения не только в грудном и раннем детском возрасте, как показывает преобладающее большинство исследований, но и в подростковом возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение представляет серьезную проблему здоровья человека для населения всего земного шара. Высокая распространенность, быстрые темпы роста, тяжелые осложнения, ведущие к ухудшению качества жизни, делают ожирение одной из самых серьезных проблем здравоохранения начала XXI века. По данным ВОЗ ежегодно 3,4 миллиона взрослых людей умирают от осложнений, которые влечет за собой ожирение. При этом корни взрослого ожирения уходят в детство, и свыше 340 миллионов детей и подростков в возрасте 5-19 лет имеют лишний вес или ожирение (2016 г.) с постоянным ежегодным приростом числа заболевших как в целом в мире, так и в России [ВОЗ, Доклад комиссии по ликвидации детского ожирения, 2016; ВОЗ, Ожирение и избыточный вес; Заболеваемость всего населения России 2020 и 2021]. Предупредить пандемию ожирения можно, обратив внимание на основные факторы раннего постнатального периода, которыми являются способ родоразрешения и длительность ГВ, влияющие на формирование ожирения в детском, подростковом и в последующем во взрослом возрасте.

Доказано, что дети, рожденные с помощью КС, либо находившиеся на ГВ менее шести месяцев, имеют высокий риск развития ожирения [Barros F.C., 2012; Forbes J.D., 2018; Rito A.I., 2019]. Начало XXI века ознаменовалось началом эры метагеномных технологий, и впервые был установлен значимый вклад кишечной микробиоты в формирование ожирения [Ley R.E., 2005; Turnbaugh P.J., 2006]. В последующем была показана тесная взаимосвязь способа родоразрешения, длительности ГВ и кишечной микробиоты у детей грудного и раннего детского возраста с развитием у них метаболических нарушений и формирования ожирения [Ипполитова Л.И., 2010; Madan J.C., 2016; Forbes J.D., 2018; Шайхиева Г.С., 2019]. Однако возможность сохранения влияния данных факторов риска ожирения в более старшем подростковом возрасте изучена отчасти, а в отношении кишечной микробиоты, исследования на сегодняшний день отсутствуют.

Подростковый период является критическим периодом жизни человека [Gillman M.W., 2001; Byrne M.L., 2018], и, как правило, ожирение из подросткового возраста прогрессирует, приводя к ранней инвалидизации за счет развития хронических заболеваний и увеличения уровня общей смертности во взрослом возрасте. В связи с изложенными фактами целью исследования явилось определение роли длительности ГВ, способа родоразрешения в становлении кишечной микробиоты и формировании особенностей ожирения у подростков для оптимизации подходов к ранней профилактике данной патологии.

По результатам первого этапа, используя анамнестический, клинический и лабораторный методы исследования, выявлены особенности ожирения у подростков с разной длительностью ГВ и способа родоразрешения.

Прежде всего, среди подростков с ожирением обнаружена высокая доля рожденных с помощью оперативного родоразрешения. Вполне закономерно такие дети значительно чаще имели семейную отягощенность по ожирению, преимущественно за счет матерей. Это можно объяснить тем, что материнское ожирение изначально повышает шансы выбора оперативных родов в качестве акушерской тактики. При рассмотрении клинических характеристик ожирения выявлено, что оперативные роды могут влиять в большей степени на развитие ожирения у лиц мужского пола, с формированием абдоминального характера жировоголожения. Другой значимой находкой стало то, что подростков, рожденных путем КС, позже прикладывали к груди, и они реже находились на вскармливании материнским молоком дольше года. Полученные результаты подтверждают важность первого года жизни для развития ребенка и профилактики заболеваний, и в том числе за счет семейного фактора, влияющего на развитие ожирения не только в детском, но и в подростковом возрасте.

Длительность ГВ, в свою очередь, создала определенный паттерн особенностей раннего анамнеза и объективного статуса подростка. Наиболее выделившейся группой по многим параметрам стала группа подростков, никогда не получавших материнское молоко. Одной из главных ее особенностей стала высокая доля рожденных путем КС (30,0%). При анализе особенностей питания

выявлено, что у подростков данной группы, никогда не находившихся на естественном вскармливании, отмечены наименьшие значения массы тела при рождении, и, в то же время, в группе подростков, получавших ГВ от полугода до года – наибольшие. Относительно низкий вес при рождении можно объяснить рождением таких детей с помощью КС, что могло препятствовать становлению ГВ.

Определив значимость способа родоразрешения и длительности ГВ для подростков с ожирением, задачей второго этапа исследования стояло оценить состояние другого важного раннего фактора ожирения у подростков – кишечной микробиоты, принимая во внимание способ родоразрешения и длительность ГВ.

На втором этапе диссертационного исследования с помощью метагеномного секвенирования ампликонов V3-V4 переменных участков гена 16S рРНК впервые в Российской Федерации определен таксономический состав и структура кишечной микробиоты подростков как с ожирением, так и с нормальной массой тела, учитывая длительность ГВ и способ родоразрешения.

Кишечная микробиота подростков как с ожирением, так и с нормальной массой тела в целом отличалась относительно высоким бактериальным разнообразием при сравнении полученных результатов с мировыми данными. Также установлено, что у подростков вне зависимости от массы тела снижение индексов Shannon и Simpson, которые характеризуют разнообразие кишечной микробиоты, сопряжено с увеличением индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Важно отметить, что при разделении исследуемой выборки подростков по SDS ИМТ и длительности ГВ, наблюдалось изменение числа уникальных флотипов. Так, подростки с ожирением 3 степени имели низкое число уникальных флотипов микробиоты кишечника, при этом с увеличением значений SDS ИМТ увеличивалась представленность уникального флотипа *Corynebacterium durum*. Подростки, находившиеся на ГВ менее четырех месяцев в грудной период, и имеющие ожирение (вне зависимости от степени), также отличались низким числом уникальных флотипов в кишечной микробиоте. Кроме того, обнаружено, что снижение длительности ГВ сопряжено с увеличением относительной

представленности уникального фило типа *Streptococcus mutans* в их кишечной микробиоте.

У подростков с ожирением установлен дисбиоз кишечной микробиоты за счет увеличения относительной представленности бактерий рода *Anaerotruncus* и снижения относительной представленности бактерий рода *Enterobacter*. Дисбиоз также был характерен для кишечной микробиоты подростков с ожирением и коротким периодом ГВ (менее четырех месяцев) и выражался снижением фило *Actinobacteria* и ее представителей – бактерий рода *Bifidobacterium* и вида *Bifidobacterium adolescentis*, а также увеличением относительной представленности фило типа *Ruminococcaceae* UCG-014.

Подростки, рожденные путем КС, отличались уникальным составом кишечной микробиоты за счет присутствия уникальных фило типов *Actinomadura*, *Cardiobacterium*, *Snathia*, *Balneimonas* и автономными метаболическими путями кишечных бактерий. При этом способ родоразрешения влиял на особенности кишечной микробиоты в большей степени, чем масса тела.

Определена значимая роль продолжительности ГВ для кишечной микробиоты подростков с нормальной массой тела: подростки с коротким периодом ГВ менее четырех месяцев имели дисбиоз кишечной микробиоты за счет высокой представленности бактерий рода *Dialister* и *Catenibacterium*; подростки с ГВ более четырех месяцев имели высокую относительную представленность бактерий вида *Bacteroides plebeius*.

Помимо установленных значимых фило типов, представленность которых варьировала между групп, были определены уникальные фило типы для кишечной микробиоты подростков. Наличие уникальных фило типов свидетельствует о существовании определенного паттерна кишечной микробиоты у подростков при ожирении, при их рождении путем КС или пребывании на ГВ менее четырех месяцев. Уникальные фило типы могут быть возможными предикторами ранних метаболических и дисбиотических нарушений, однако их клиническую значимость еще предстоит определить в дальнейших исследованиях.

Общая профилактика ожирения у подростков в зависимости от длительности ГВ, способа родоразрешения и состава кишечной микробиоты представлена на Рисунке 21. Даны практические рекомендации.

Полученные результаты расширяют понимание взаимосвязи кишечной микробиоты, длительности ГВ, способа родоразрешения и ожирения у подростков, и могут служить базой для последующих исследований кишечной микробиоты с разработкой микробиотных маркеров ожирения, диагностики и коррекции кишечного дисбиоза.



Рисунок 21 – 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 жировоголожения (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 НОМА-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 филотипов ($p < 0,0001$). Короткая продолжительность грудного вскармливания ассоциирована с увеличением относительной представленности уникального филотипа *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 нормальной массе тела: подростки с ожирением, находившиеся на грудном вскармливании менее четырех месяцев, имеют дисбиоз кишечной микробиоты за счет снижения относительной представленности фило Actinobacteria и ее представителей – рода *Bifidobacterium* и вида *Bifidobacterium adolescentis*, а также увеличения относительной представленности фило 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 флотипа *Corynebacterium durum* в качестве микробных маркеров дисбиоза при ожирении; рассмотрение уникальных флотипов *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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- ВСД – вегетососудистая дистония
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГВ – грудное вскармливание
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗВУР – задержка внутриутробного развития
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КА – коэффициент атерогенности
- КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
- КС – кесарево сечение
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- НГН – нарушенная гликемия натощак
- НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
- ОБ – охват бедер
- ОТ – окружность талии
- ОТЕ – операционная таксономическая единица
- ОХ – общий холестерин
- ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
- рРНК – рибосомная рибонуклеиновая кислота
- САД – систолическое артериальное давление
- СПКЯ – синдром поликистозных яичников

США – Соединенные штаты Америки

ТГ – триглицериды

ФИПС – Федеральный институт промышленной собственности

ЮНИСЕФ – Детский фонд ООН (United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF)

ANOVA – дисперсионный анализ (Analysis of Variance)

ASV – варианты последовательности ампликона (Amplicon Sequence Variants)

COSI – Европейская инициатива ВОЗ по эпиднадзору за детским ожирением (Childhood Obesity Surveillance Initiative)

ESPACENET – европейский поиск патентов и патентных заявок

F/B – соотношение Firmicutes и Bacteroidetes

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

HMP – международный проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project)

HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)

IDF – Международная федерация диабета (International Diabetes Federation)

IL-6 – интерлейкин-6

LPSN – список названий прокариот с указанием места в номенклатуре (List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature)

MEDLINE – база данных медицинской литературы

MetaHIT – проект «Метагеном кишечника человека» (Metagenomics of the Human Intestinal Tract)

NIH – Национальный институт здравоохранения США (National Institutes of Health)

PATENTSCOPE – поисковый сервис Всемирной организации интеллектуальной собственности (ВОИС, или WIPO)

r – коэффициент корреляции Спирмена

SDS – показатель стандартного отклонения (Standard Deviation Score)

TNF- α – фактор некроза опухоли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева, Л.И. Здоровоохранение в России, 2019: стат.сб. / Л.И. Агеева, Г.А. Александрова, Н.М. Зайченко [и др.]. – М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2019. – 170 с. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf> (дата обращения: 12.09.2023).
2. Агеева, Л.И. Здоровоохранение в России, 2021: стат.сб. / Л.И. Агеева, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев [и др.]. – М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2021. – 173 с. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf> (дата обращения: 12.09.2023).
3. Александров, А.А. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков / А.А. Александров, О.А. Кисляк, И.В. Леонтьева, В.Б. Розанов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 4 S1. – С. 1–32.
4. Александров, А.А. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков / А.А. Александров, О.А. Кисляк, И.В. Леонтьева, В.Б. Розанов // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 7–35.
5. Александров, А.А. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков / А.А. Александров, В.А. Петеркова, О.В. Васюкова [и др.]. – М.: Практика, 2015. – 136 с.
6. Андрианова, Е.А. Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков / Е.А. Андрианова, О.Б. Безлепкина, О.В. Васюкова [и др.]. // Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – С. 163-182.

7. Ахмедова, Р.М. Ожирение у детей и подростков: распространенность, клиничко-метаболические особенности, возможности терапии и профилактики: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Ахмедова Руслана Михадовна. – Пермь, 2015. – 22 с.
8. Бельмер, С.В. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция / под ред. С.В. Бельмер и А.И. Хавкина. – М.: Медпрактика-М, 2020. – 472 с.
9. Беляева, И.А. Значение грудного вскармливания в профилактике отдаленных нарушений метаболизма: обзор литературы / И.А. Беляева, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Турти [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 52-8.
10. Беляева, И.А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья / И.А. Беляева, Е.П. Бомбардирова, М.Д. Митиш [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 29–38.
11. Бокова, Т.А. Метаболический синдром у детей: особенности формирования и клинического течения, подходы к диагностике, профилактике и лечению: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 / Бокова Татьяна Алексеевна. – Москва, 2014. – 303 с.
12. Бугун, О.В. Двадцатичетырехчасовое мониторирование артериального давления в диагностике эссенциальной артериальной гипертензии в детском возрасте / О.В. Бугун, Л.В. Рычкова, В.В. Долгих // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2003. – Т. 23, № 2. – С. 49–53.
13. Васюкова, О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза / О.В. Васюкова // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 70–73.
14. Визуализация «World Obesity. Global Obesity Observatory» по данным ВОЗ на 2016 г. URL: <https://data.worldobesity.org> (дата обращения: 12.09.2023).
15. Власова, А.В. Methanobrevibacter Smithii при синдроме раздраженного кишечника: клиничко-молекулярное исследование / А.В. Власова, В.А.

- Исаков, В.И. Пилипенко [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 8. – С. 47–51.
16. ВОЗ. Доклад комиссии по ликвидации детского ожирения. – WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland, 2016. – 68 с. – ISBN 978 92 4 451006 3. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204176/9789244510063_rus.pdf?sequence=5 (дата обращения: 12.09.2023).
17. ВОЗ. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2002 г.: уменьшение риска, содействие здоровому образу жизни: общий обзор. – 2002. – 16 с. URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/89781> (дата обращения: 12.09.2023).
18. ВОЗ. Информационный бюллетень «10 ведущих причин смерти в мире». URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. (дата обращения: 12.09.2023).
19. ВОЗ. Информационный бюллетень «Ожирение и избыточный вес». URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 12.09.2023).
20. Герасимчик, О.А. Комплексный подход к диагностике и дальнейшему наблюдению подростков с ожирением и избыточной массой тела: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Герасимчик Олеся Александровна. – Томск, 2020. – 23 с.
21. Голубцова, Ю.М. Оценка биоценоза кишечника у новорожденных с помощью классических и молекулярно-генетических методов исследования: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08, 03.02.03 / Голубцова Юлия Марковна. – Москва, 2013. – 29 с.
22. Данилова, Н.А. Маркеры дисбиоза у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона / Н.А. Данилова, С.Р. Абдулхаков, Т.В. Григорьева [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 4. – С. 13–20.
23. Дудун, А.А. Роль кишечной микробиоты в лечении различных заболеваний и антибактериальные препараты нового поколения: учебное пособие / А.А.

- Дудун, А.П. Бонарцев, И.И. Жаркова, В.В. Воинова. – М.: Мир науки. – 2020. – 129 с. URL: <https://izd-mn.com/PDF/17MNNPU20.pdf> (дата обращения: 12.09.2023).
24. Евсюкова, И.И. Формирование предрасположенности к ожирению до и после рождения (механизмы и профилактика): методическое пособие / И.И. Евсюкова. – Москва, 2020.
25. Заболеваемость всего населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Стат.материалы. Часть I. – М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава Российской Федерации, 2020. – 140 с. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0873/biblio04.php> (дата обращения: 12.09.2023).
26. Загоруйко, М.В. Ожирение у детей и подростков / М.В. Загоруйко, Т.П. Бардымова, Л.В. Рычкова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 97, № 6. – С. 169.
27. Ивашкин, В.Т. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека / В.Т. Ивашкин, О.С. Медведев, Е.А. Полуэктова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32, № 2. – С. 19–34.
28. Ипполитова, Л.И. Ранняя адаптация и мониторинг развития детей, извлеченных кесаревым сечением: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 / Ипполитова Людмила Ивановна. – Воронеж, 2010. – 223 с.
29. Каштанова, Д.А. Состав микробиоты кишечника у относительно здоровых жителей Москвы и Московской области с ожирением / Д.А. Каштанова, О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 6, № 154. – С. 29–35.
30. Климов, А.Н. Причины и условия развития атеросклероза / А.Н. Климов // Превентивная кардиология / под ред. Г.И. Косицкого. М.: Медицина, 1977. – С. 266–322.
31. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков» / Российская ассоциация эндокринологов, 2020. – 58 с. URL:

https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/ozhirenie_27.03.2020.pdf (дата обращения: 12.09.2023).

32. Клинические рекомендации «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» / Российское общество акушеров-гинекологов. Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. 2020. – 107 с. URL: <https://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2021/06/kr-kesarevo-sechenie.pdf> (дата обращения: 12.09.2023).
33. Конь, И.Я. Грудное вскармливание и ожирение: новые аспекты проблемы / И.Я. Конь, Н.М. Шилина, М.В. Гмошинская // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 92–7.
34. Краева, Л.А. Микробиологическая характеристика клинически значимых бактерий рода *Corynebacterium* / Л.А. Краева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 100, № 1. – С. 5–10.
35. Куляшова, А.В. Диагностика абдоминального ожирения и его осложнений у подростков в Самаре / А.В. Куляшова, Т.И. Каганова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 136, № 5. – С. 61–65.
36. Леванова, Л.А. Систематика, таксономия и классификация бактерий / Л.А. Леванова, Ю.В. Захарова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 91–101.
37. Лобанова, К.Г. Влияние кишечной микробиоты на особенности развития сахарного диабета 2 типа и персонализацию сахароснижающей терапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Лобанова Кристина Геннадьевна. – Москва, 2022. – 166 с.
38. Мусиенко, С.В., Перфильев А.В., Алексеев Д.Г., Тяхт А.В., Попенко А.С. Способ и система формирования индивидуального рациона продуктов питания после пересадки микробиоты. Патент на изобретение RU 2699283 С1, 04.09.2019. Заявка № 2018128908 от 07.08.2018.
39. Нароган, М.В. Нарушения кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения, и возможности их коррекции / М.В. Нароган // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 24–32.

40. Николаева, И.В. Микроэкологические нарушения у матери и ребёнка: диагностика, прогностическое значение: автореферат дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 / Николаева Ирина Венидиктовна. – Казань, 2011. – 47 с.
41. Николаева, И.В. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс / И.В. Николаева, А.Д. Царегородцев, Г.С. Шайхиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 13–18.
42. 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.
43. Новикова, Е.А. Ожирение у подростков, рожденных путем кесарева сечения / Е.А. Новикова, Л.В. Рычкова, А.В. Погодина [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2021. – Т. 19, № 6. – С. 33–40.
44. Петеркова, В.А. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков / В.А. Петеркова, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 39–44.
45. Петров, В.А. Исследование микробиоты кишечника при болезни Паркинсона: дис. ... канд. мед. наук: 03.02.03 / Петров Вячеслав Алексеевич. – Москва, 2019. – 156 с.
46. Погодина, А.В. Эпидемиологические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков / А.В. Погодина, В.В. Довгих, Л.В. Рычкова // Кардиология: материалы VIII Всероссийского научно-образовательного форума. – 2006. – С. 111–112.
47. Пустотина, О.А. Влияние микробиома грудного молока на здоровье матери и новорожденного / О.А. Пустотина, А.А. Селиверстов // Медицинский совет. – 2019. – №13. – С. 36–40.
48. Резолюция 71 сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения от 26 мая 2018 г. «Кормление детей грудного и раннего возраста», пункт 12.6. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279519/A71_R9-ru.pdf (дата обращения: 12.09.2023).

49. Рычкова, Л.В. А. с. 2019620146 RU. Регистр детей и подростков с ожирением и артериальной гипертензией в динамике медицинского наблюдения / Л.В. Рычкова, А.В. Аталян, А.В. Погодина [и др.] // Официальный бюл. «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем». – 2019. – № 2.
50. Рычкова, Л.В. Ожирение и ассоциированные с ним факторы риска у подростков, проживающих в сельских районах Республики Бурятия / Л.В. Рычкова, Ж.Г. Аюрова, А.В. Погодина // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 42–8.
51. Рычкова, Л.В. Ожирение и функциональные расстройства кишечника у подростков: пилотное исследование / Л.В. Рычкова, А.В. Погодина, А.И. Романица, М.В. Савелькаева // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 148–157.
52. Рычкова, Л.В. Факторы риска развития ожирения у подростков этнических групп сельских районов Республики Бурятия: результаты поперечного исследования / Л.В. Рычкова, Ж.Г. Аюрова, А.В. Погодина, А.С. Косовцева // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 509–15.
53. Савчук, Д.В. Кишечная микробиота и ее взаимосвязь с ожирением у детей / Д.В. Савчук, В.Ф. Шин, Е.Д. Теплякова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17, № 5. – С. 54–61.
54. Самойлова, Ю.Г. Таксономическая характеристика микробиоты толстого кишечника и ее взаимосвязь с эндокринной системой у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением / Ю.Г. Самойлова, Е.В. Саган, О.А. Олейник [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 5.
55. Серов, В.Н. Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода / В.Н. Серов, Л.В. Адамян, О.С. Филиппов [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № S6. – С. 27–55.

56. Серов, В.Н. Клинические рекомендации (протокол) «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» / В.Н. Серов, Л.В. Адамян, О.С. Филиппов [и др.]. – М.: 2014. – 46 с. URL: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/018_2014.pdf (дата обращения: 12.09.2023).
57. Ситкин, С.И. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии / С.И. Ситкин, Т.Я. Вахитов, Е.И. Ткаченко [и др.] // ЭИКГ. – 2017. – Т. 1, № 137. – С. 8–30.
58. Ситкин, С.И. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника / С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Т.Я. Вахитов // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 40. – С. 12–34.
59. Современный взгляд специалистов на проблему ожирения у детей / Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 166–168.
60. Соколова, Т.С. Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты и его клиническое значение в развитии патологии пищеварительного тракта на фоне инвазии *Opisthorchis felinus* у детей: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.21 / Соколова Татьяна Сергеевна. – Томск, 2021. – 177 с.
61. Статистический калькулятор «DataTab». URL: <https://datatab.net/> (дата обращения: 12.09.2023).
62. Стома, И.О. Микробиом человека / И.О. Стома, И.А. Карпов. – Минск: ДокторДизайн, 2018. – 122 с.
63. Ткаченко, Е.В. Гормоны пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома / Е.В. Ткаченко, Г.Г. Варванина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 5. – С. 56–59.
64. Тяхт, А.В. Функциональный анализ метагенома кишечника человека: диссертация ... канд. биолог. наук: 03.01.09 / Тяхт Александр Викторович. – Москва, 2014. – 131 с.
65. Унгурияну, Т.Н. Сравнение трех и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Краскела Уоллиса в программе Stata / Т.Н.

- Унгурияну, А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2014. – № 6. – С. 55–58.
66. Федотова, Г.В. Критерии оценки и факторы риска отклонений метаболической активности кишечной микробиоты у детей раннего возраста: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.21 / Федотова Галина Викторовна. – Екатеринбург, 2022. – 146 с.
67. Фоминых, Ю.А. Двигательные расстройства и нарушение микробиоты кишечника как гастроэнтерологический кластер метаболического синдрома: патогенетическое и клиническое значение: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04 / Фоминых Юлия Александровна. – Санкт-Петербург, 2019. – 285 с.
68. Чувакова, Т.К. Охрана, поддержка и поощрение практики грудного вскармливания: методические рекомендации. / Т.К. Чувакова, А.Т. Айыпханова, Э.А. Курмангалиева [и др.]. – Нур-Султан: ЮНИСЕФ, 2020. – 78 с. URL: [https://www.unicef.org/kazakhstan/media/6111/file/Охрана,%20поддержка%20и%20поощрение%20практики%20грудного%20вскармливания%20\(Методические%20рекомендации\).pdf](https://www.unicef.org/kazakhstan/media/6111/file/Охрана,%20поддержка%20и%20поощрение%20практики%20грудного%20вскармливания%20(Методические%20рекомендации).pdf) (дата обращения: 12.09.2023).
69. Шайхиева, Г.С. Клинико-бактериологические аспекты колонизации желудочно-кишечного тракта у детей, рожденных путем кесарева сечения: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Шайхиева Гульнара Сиреневна. – Казань, 2019. – 131 с.
70. Шевелева, С.А. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии / Шевелева С.А., И.Б. Куваева, Н.Р. Ефимочкина [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, № 4. – С. 35–51.
71. Ahlqvist, V.H. Elective and nonelective cesarean section and obesity among young adult male offspring: a Swedish population-based cohort study / V.H. Ahlqvist, M. Persson, C. Magnusson, D. Berglind // PLoS Med. – 2019. – Vol. 16, № 12. – P. e1002996.

72. Akagawa, S. Effect of delivery mode and nutrition on gut microbiota in neonates / S. Akagawa, S. Tsuji, C. Onuma [et al.] // *Ann. Nutr. Metab.* – 2019. – Vol. 74. – P. 132–139.
73. Alcazar, M. Gut microbiota is associated with metabolic health in children with obesity / M. Alcazar, J. Escribano, N. Ferré [et al.] // *Clin Nutr.* – 2022. – Vol. 41, № 8. – P. 1680–1688.
74. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Association // *Diabetes care.* – 2010. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. S62–9.
75. Andoh, A. Comparison of the gut microbial community between obese and lean peoples using 16S gene sequencing in a Japanese population / A. Andoh, A. Nishida, K. Takahashi [et al.] // *J Clin Biochem Nutr.* – 2016. – Vol. 59, № 1. – P. 65–70.
76. Andrianova, N.V. Microbiome-metabolome signature of acute kidney injury / N.V. Andrianova, V.A. Popkov, N.S. Klimenko [et al.] // *Metabolites.* – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 142.
77. Arumugam, M. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier [et al.] // *Nature.* – 2011. – Vol. 473, № 7346. – P. 174–80.
78. ARUP Laboratories website. URL: <http://ltd.aruplab.com/tests/pub/0021020> (дата обращения: 12.09.2023).
79. Asnicar, F. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals / F. Asnicar, S.E. Berry, A.M. Valdes [et al.] // *Nat Med.* – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 321–332.
80. Babicki, S. Heatmapper: web-enabled heat mapping for all / S. Babicki, D. Arndt, A. Marcu [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2016. – Vol. 44, № W1. – P. W147–53.
81. Bäckhed, F. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life / F. Bäckhed, J. Roswall, Y. Peng [et al.] // *Cell Host Microbe.* – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 690–703.

82. Bailén, M. Microbiota features associated with a high-fat/low-fiber diet in healthy adults / M. Bailén, C. Bressa, S. Martínez-López [et al.] // *Front Nutr.* – 2020. – №7. – P. 583608.
83. Bang, C. Archaea associated with human surfaces: not to be underestimated / C. Bang, R.A. Schmitz // *FEMS Microbiol Rev.* – 2015. – Vol. 39, № 5. – P. 631–48.
84. Barja, S. [Normal plasma insulin and HOMA values among Chilean children and adolescents] / S. Barja, P. Arnaiz, A. Domínguez [et al.] *Revista médica de Chile.* – 2011. – Vol. 139, № 11. – P. 1435–1443. (in Spanish).
85. Barros, F.C. Cesarean section and risk of obesity in childhood, adolescence, and early adulthood: evidence from 3 Brazilian birth cohorts / F.C. Barros, A. Matijasevich, P.C. Hallal [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2012. – Vol. 95, № 2. – P. 465–70.
86. Belkova, N. Metagenomic 16S rDNA amplicon datasets from adolescents with normal weight, obesity, and obesity with irritable bowel syndrome from Eastern Siberia, Russia / N. Belkova, E. Klimenko, A. Romanitsa [et al.] // *Data in brief.* – 2020. – № 32. – P. 106141.
87. Biasucci, G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria / G. Biasucci, B. Benenati, L. Morelli [et al.] // *J Nutr.* – 2008. – Vol. 138, № 9. – P. 1796S–1800S.
88. Bittinger, K. Bacterial colonization reprograms the neonatal gut metabolome / K. Bittinger, C. Zhao, Y. Li [et al.] // *Nat Microbiol.* – 2020. – Vol. 5, № 6. – P. 838–847.
89. Blaak, E.E. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health / E.E. Blaak, E.E. Canfora, S. Theis [et al.] // *Benef Microbes.* – 2020. – Vol. 11, № 5. – P. 411–455.
90. Blake-Lamb, T.L. Interventions for childhood obesity in the first 1000 days a systematic review / T.L. Blake-Lamb, L.M. Locks, M.E. Perkins [et al.] // *Am J Prev Med.* – 2016. – № 50. – P. 780–789.
91. Bode, L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama / L. Bode // *Glycobiology.* – 2012. – Vol. 22, № 9. – P. 1147–62.

92. Boerma, T. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections / T. Boerma, C. Ronsmans, D.Y. Melesse [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 13, № 392(10155). – P. 1341–1348.
93. Brubaker, R.R. Physiology of *Yersinia pestis* / R.R. Brubaker // *Adv Exp Med Biol*. – 2016. – № 918. – P. 79–99.
94. Bruce, C.Y. The Relationship between diet, gut microbiota, and serum metabolome of South Asian infants at 1 year / C.Y. Bruce, M. Shanmuganathan, S.M. Azab [et al.] // *J Nutr*. – 2023. – Vol. 153, № 2. – P. 470–482.
95. Bullappa, D. Association of feeding methods and *Streptococcus Mutans* count with early childhood caries: a cross-sectional study / D. Bullappa, P. Puranik M, K.R. Sowmya, T. Nagarathnamma // *Int J Clin Pediatr Dent*. – 2017. – Vol. 10, № 2. – P. 119–125.
96. Byrne, M.L. Duration of breastfeeding and subsequent adolescent obesity: effects of maternal behavior and socioeconomic status / M.L. Byrne, O.S. Schwartz, J.G. Simmons [et al.] // *J Adolesc Health*. – 2018. – Vol. 62, № 4. – P. 471–479.
97. Cabrera-Rubio, R. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery / R. Cabrera-Rubio, M.C. Collado, K. Laitinen [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2012. – Vol. 96, № 3. – P. 544–51.
98. Caporaso, J.G. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data / J.G. Caporaso, J. Kuczynski, J. Stombaugh [et al.] // *Nat. Methods*. – 2010. – Vol. 7, № 5. – P. 335–336.
99. Chavarro, J.E. Association of birth by cesarean delivery with obesity and type 2 diabetes among adult women / J.E. Chavarro, N. Martín-Calvo, C. Yuan [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Vol. 3, № 4. – P. e202605.
100. Chen, G. Associations of caesarean delivery and the occurrence of neurodevelopmental disorders, asthma or obesity in childhood based on Taiwan birth cohort study / G. Chen, W.L. Chiang, B.C. Shu [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7, № 9. – P. e017086.

101. Chen, J. Bifidobacterium adolescentis supplementation ameliorates visceral fat accumulation and insulin sensitivity in an experimental model of the metabolic syndrome / J. Chen, R. Wang, X.F. Li, R.L. Wang // *Br J Nutr.* – 2012. – Vol. 107, № 10. – P. 1429–34.
102. Chen, X. Alteration of the gut microbiota associated with childhood obesity by 16S rRNA gene sequencing / X. Chen, H. Sun, F. Jiang [et al.] // *PeerJ.* – 2020. – № 8. – P. e8317.
103. Chichlowski, M. Effect of bovine milk fat globule membrane and lactoferrin in infant formula on gut microbiome and metabolome at 4 months of age / M. Chichlowski, N. Bokulich, C.L. Harris [et al.] // *Curr Dev Nutr.* – 2021. – Vol. 5, № 5. – P. nzab027.
104. Choi, W.J. Antiobesity effects of *Lactobacillus plantarum* LMT1-48 accompanied by inhibition of *Enterobacter cloacae* in the intestine of diet-induced obese mice / W.J. Choi, H.J. Dong, H.U. Jeong [et al.] // *J Med Food.* – 2019. – Vol. 22, № 6. – P. 560–566.
105. Chu, S.Y. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis / S.Y. Chu, S.Y. Kim, C.H. Schmid [et al.] // *Obes Rev.* – 2007. – Vol. 8, № 5. – P. 385–94.
106. Cioffi, C.C. History of breastfeeding but not mode of delivery shapes the gut microbiome in childhood / C.C. Cioffi, H.F. Tavalire, J.M. Neiderhiser [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 7. – P. e0235223.
107. Colonetti, K. Hepatic glycogen storage diseases are associated to microbial dysbiosis / K. Colonetti, B. Bento Dos Santos, T. Nalin [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, № 4. – P. e0214582.
108. Crovesy, L. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review / L. Crovesy, D. Masterson, E.L. Rosado // *Eur J Clin Nutr.* – 2020. – Vol. 74, № 9. – P. 1251–1262.
109. Danilova, N.A. Markers of dysbiosis in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease / N.A. Danilova, S.R. Abdulkhakov, T.V. Grigoryeva [et al.] // *Ter Arkh.* – 2019. – Vol. 91, № 4. – P. 17–24.

110. Darmasseelane, K. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis / K. Darmasseelane, M.J. Hyde, S. Santhakumaran [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e87896.
111. Del Chierico, F. Fecal microbiota signatures of insulin resistance, inflammation, and metabolic syndrome in youth with obesity: a pilot study / F. Del Chierico, M. Manco, S. Gardini [et al.] // Acta Diabetol. – 2021. – Vol. 58, № 8. – P. 1009–1022.
112. Depommier, C. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study / C. Depommier, A. Everard, C. Druart [et al.] // Nat Med. – 2019. – Vol. 25, № 7. – P. 1096–1103.
113. Di Pierro, F. A Possible Perspective about the compositional models, evolution, and clinical meaning of human enterotypes / F. Di Pierro // Microorganisms. – 2021. – Vol. 9, № 11. – P. 2341.
114. Di Rienzi, S.C. The human gut and groundwater harbor non-photosynthetic bacteria belonging to a new candidate phylum sibling to Cyanobacteria / S.C. Di Rienzi, I. Sharon, K.C. Wrighton [et al.] // eLife. – 2013. – № 2. – P. e01102.
115. Ding, T. Dynamics and associations of microbial community types across the human body / T. Ding, D.S. Patrick // Nature. – 2014. – Vol. 509, № 7500. – P. 357–360.
116. Dominguez-Bello, M.G. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns / M.G. Dominguez-Bello, E.K. Costello, M. Contreras [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2010. – Vol. 107, № 26. – P. 11971–5.
117. Duan, M. Characteristics of gut microbiota in people with obesity / M. Duan, Y. Wang, Q. Zhang [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 8. – P. e0255446.

118. ECOG & WHO вебинар от 20 октября 2020 г. «Reducing childhood obesity in Europe». URL: [https://www.youtube.com/watch?v = o-zl80_rIMs](https://www.youtube.com/watch?v=o-zl80_rIMs) (дата обращения: 12.09.2023).
119. Edgar, R.C. UPARSE: highly accurate OTU sequences from microbial amplicon reads / R.C. Edgar // *Nat. Methods.* – 2013. – Vol. 10, № 10. – P. 996–998.
120. El-Semman, I.E. Genome-scale metabolic reconstructions of *Bifidobacterium adolescentis* L2-32 and *Faecalibacterium prausnitzii* A2-165 and their interaction / I.E. El-Semman, F.H. Karlsson, S. Shoaie [et al.] // *BMC Syst Biol.* – 2014. – № 8. – P. 41.
121. Expert Panel on Integrated Guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 128, Suppl. 5. – P. S213–256.
122. Fitzstevens, J.L. Systematic review of the human milk microbiota / J.L. Fitzstevens, K.C. Smith, J.I. Hagadorn [et al.] // *Nutr Clin Pract.* – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 354–364.
123. Forbes, J.D. Association of exposure to formula in the hospital and subsequent infant feeding practices with gut microbiota and risk of overweight in the first year of life / J.D. Forbes, M.B. Azad, L. Vehling [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2018. – Vol. 172, № 7. – P. e181161.
124. Francavilla, R. Salivary microbiota and metabolome associated with celiac disease / R. Francavilla, D. Ercolini, M. Piccolo [et al.] // *Appl Environ Microbiol.* – 2014. – Vol. 80, № 11. – P. 3416–25.
125. Friedewald, W.T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W.T. Friedewald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson // *Clin. Chem.* – 1972. – Vol. 18, № 6. – P. 499–502.

126. Fujio-Vejar, S. The gut microbiota of healthy chilean subjects reveals a high abundance of the phylum Verrucomicrobia / S. Fujio-Vejar, Y. Vasquez, P. Morales [et al.] // *Front Microbiol.* – 2017. – № 8. – P. 1221.
127. Gallardo-Becerra, L. Metatranscriptomic analysis to define the secrebiome, and 16S rRNA profiling of the gut microbiome in obesity and metabolic syndrome of Mexican children / L. Gallardo-Becerra, F. Cornejo-Granados, R. García-López [et al.] // *Microb Cell Fact.* – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 61.
128. Geerlings, S.Y. Akkermansia muciniphila in the human gastrointestinal tract: when, where, and how? / S.Y. Geerlings, I. Kostopoulos, W.M. de Vos, C. Belzer // *Microorganisms.* – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. 75.
129. Gillman, M.W. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants / M.W. Gillman, S.L. Rifas-Shiman, C.A. Jr Camargo [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2461–7.
130. Goldani, H.A. Cesarean delivery is associated with an increased risk of obesity in adulthood in a Brazilian birth cohort study / H.A. Goldani, H. Bettiol, M.A. Barbieri [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2011. – Vol. 93, № 6. – P. 1344–7.
131. Harbour, R. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines / R. Harbour, J. Miller // *BMJ.* – 2001. – Vol. 323, № 7308. – P. 334–6.
132. Harder, T. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis / T. Harder, R. Bergmann, G. Kallischnigg, A. Plagemann // *Am J Epidemiol.* – 2005. – Vol. 162, № 5. – P. 397–403.
133. Hehemann, J.H. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota / J.H. Hehemann, G. Correc, T. Barbeyron [et al.] // *Nature.* – 2010. – Vol. 464, № 7290. – P. 908–12.
134. Hidalgo-Cantabrana, C. Bifidobacteria and their health-promoting effects / C. Hidalgo-Cantabrana, S. Delgado, L. Ruiz [et al.] // *Microbiol Spectr.* – 2017. – Vol. 5, № 3.
135. Hollister, E.B. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome / E.B. Hollister, K. Riehle, R.A. Luna [et al.] // *Microbiome.* – 2015. – № 3. – P. 36.

136. Horta, B.L. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic review and metaanalyses / B.L. Horta, R. Bahl, J. C. Martines [et al.]. Geneva: World Health Organization, 2007. – 52 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43623> (дата обращения: 12.09.2023).
137. Horta, B.L. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review / B.L. Horta, C.G. Victora // World Health Organization, 2013. – 74 p. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79198/9789241505307_eng.pdf?sequence=1 (дата обращения: 12.09.2023).
138. Hou, Y.P. Human gut microbiota associated with obesity in Chinese children and adolescents / Y.P. Hou, Q.Q. He, H.M. Ouyang [et al.] // Biomed Res Int. – 2017. – № 2017. – P. 7585989.
139. Hu, H.J. Obesity alters the microbial community profile in Korean adolescents / H.J. Hu, S.G. Park, H.B. Jang [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. e0134333.
140. Hu, L. Nitrate ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis by regulating the homeostasis of the intestinal microbiota / L. Hu, L. Jin, D. Xia [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2020. – № 152. – P. 609–621.
141. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome / Human Microbiome Project Consortium // Nature. – 2012. – Vol. 486, № 7402. – P. 207–14.
142. Ignacio, A. Correlation between body mass index and faecal microbiota from children / A. Ignacio, M.R. Fernandes, V.A. Rodrigues [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 258.e1–8.
143. Inchley, J. Подростковое ожирение и связанное с ним поведение: тенденции и социальные неравенства в Европейском регионе ВОЗ, 2002–2014 годы: пер. с англ. / J. Inchley, D. Currie, J. Jewell [et al.] // Наблюдения по итогам совместного межнационального исследования ВОЗ «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSC). – 2017. URL: <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/9789289052405> (дата обращения: 12.09.2023).

144. Indiani, C.M.D.S.P. Childhood obesity and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the gut microbiota: a systematic review / C.M.D.S.P. Indiani, K.F. Rizzardi, P.M. Castelo [et al.] // *Child Obes.* – 2018. – Vol. 14, № 8. – P. 501–509.
145. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project / Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium // *Nature.* – 2019. – Vol. 569, № 7758. – P. 641–648.
146. Jeffery, I.B. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? / I.B. Jeffery, M.J. Claesson, P.W. O’Toole, F. Shanahan // *Nature Reviews Microbiology.* – 2012. – Vol. 10, № 9. – P. 591–592.
147. Jobira, B. Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota / B. Jobira, D.N. Frank, L. Pyle [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. 105, № 6. – P. e2134–44.
148. Jolliffe, C.J. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents / C.J. Jolliffe, I. Janssen // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, № 10. – P. 1056–62.
149. Jones, R.B. High intake of dietary fructose in overweight/obese teenagers associated with depletion of Eubacterium and Streptococcus in gut microbiome / R.B. Jones, T.L. Alderete, J.S. Kim [et al.] // *Gut Microbes.* – 2019. – Vol. 10, № 6. – P. 712–719.
150. Jwa, S.C. Latent protective effects of breastfeeding on late childhood overweight and obesity: a nationwide prospective study / S.C. Jwa, T. Fujiwara, N. Kondo // *Obesity (Silver Spring).* – 2014. – Vol. 22, № 6. – P. 1527–37.
151. Kabiri, L. Isolation of Bacteroides from fish and human fecal samples for identification of unique molecular markers / L. Kabiri, A. Alum, C. Rock [et al.] // *Can J Microbiol.* – 2013. – Vol. 59, № 12. – P. 771–7.
152. Kaplan, R.C. Gut microbiome composition in the Hispanic community health study/study of Latinos is shaped by geographic relocation, environmental factors, and obesity / R.C. Kaplan, Z. Wang, M. Usyk [et al.] // *Genome Biol.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 219.

153. Kashtanova, D.A. Gut microbiota in patients with different metabolic statuses: moscow study / D.A. Kashtanova, O.N. Tkacheva, E.N. Doudinskaya [et al.] // *Microorganisms*. – 2018. – Vol. 6, № 4. – P. 98.
154. Klimenko, N.S. Microbiome responses to an uncontrolled short-term diet intervention in the frame of the citizen science project / N.S. Klimenko, A.V. Tyakht, A.S. Popenko [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 5. – P. 576.
155. Koliada, A. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population / A. Koliada, G. Syzenko, V. Moseiko [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 120.
156. Korpela, K. Infant gut microbiota restoration: state of the art / K. Korpela, W.M. de Vos // *Gut Microbes*. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 2118811.
157. Kuhle, S. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis / S. Kuhle, O.S. Tong, C.G. Woolcott // *Obes Rev.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 295–303.
158. Laboratory Procedure Manual – CDC. Aspartate aminotransferase (AST) in refrigerated serum / NHANES 2001-2002. Collaborative Laboratory Services, L.L.C. URL: https://wwwn.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2001-2002/labmethods/l40_b_met_aspartate_aminotransferase.pdf (дата обращения: 12.09.2023).
159. Laboratory Procedure Manual – CDC. Total bilirubin in refrigerated serum / NHANES 2003–2004. URL: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_03_04/l40_c_met_bilirubin_total.pdf (дата обращения: 12.09.2023).
160. Laboratory Procedure Manual – CDC. Uric acid in refrigerated serum / NHANES 2003–2004. Collaborative Laboratory Services, L.L.C. URL: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_03_04/l40_c_met_uric_acid.pdf (дата обращения: 12.09.2023).
161. Lee, C.T. Subgingival microbiome and specialized pro-resolving lipid mediator pathway profiles are correlated in periodontal inflammation / C.T. Lee, R. Li, L. Zhu [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – № 12. – P. 691216.

162. Legrand, R. Commensal *Hafnia alvei* strain reduces food intake and fat mass in obese mice—a new potential probiotic for appetite and body weight management / R. Legrand, N. Lucas, M. Dominique [et al.] // *Int J Obes (Lond)*. – 2020. – Vol. 44, № 5. – P. 1041–1051.
163. Leong, K.S.W. Effects of fecal microbiome transfer in adolescents with obesity: the gut bugs randomized controlled trial / K.S.W. Leong, T.N. Jayasinghe, B.C. Wilson [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Vol. 3, № 12. – P. e2030415.
164. Ley, R.E. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity / R.E. Ley, P.J. Turnbaugh, S. Klein, J.I. Gordon // *Nature*. – 2006. – Vol. 444, № 7122. – P. 1022–3.
165. Ley, R.E. Obesity alters gut microbial ecology / R.E. Ley, F. Bäckhed, P. Turnbaugh [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2005. – Vol. 102, № 31. – P. 11070–5.
166. Li, H. Caesarean delivery, caesarean delivery on maternal request and childhood overweight: a Chinese birth cohort study of 181 380 children / H. Li, R. Ye, L. Pei [et al.] // *Pediatr Obes*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 10–6.
167. Li, H.T. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis / H.T. Li, Y.B. Zhou, J.M. Liu // *Int J Obes (Lond)*. – 2013. – Vol. 37, № 7. – P. 893–9.
168. Li, J. The role and mechanism of intestinal flora in blood pressure regulation and hypertension development / J. Li, X. Yang, X. Zhou, J. Cai // *Antioxid Redox Signal*. – 2021. – Vol. 34, № 10. – P. 811–830.
169. Lin, L.Y. Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents / L.Y. Lin, H.K. Kuo, J.J. Hwang [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 203, № 2. – P. 563–8.
170. Liu, G. Effects of IRW and IQW on oxidative stress and gut microbiota in dextran sodium sulfate-induced colitis / G. Liu, W. Yan, S. Ding [et al.] // *Cell Physiol Biochem*. – 2018. – Vol. 51, № 1. – P. 441–451.

171. Llewellyn, A. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis / A. Llewellyn, M. Simmonds, C.G. Owen, N. Woolacott // *Obes Rev.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 56–67.
172. Lockitch, G. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem-700 analyzer / G. Lockitch, A.C. Halstead, S. Albersheim [et al.] // *Clin Chem.* – 1988. – № 34. – P. 1622–1625.
173. López-Contreras, B.E. Composition of gut microbiota in obese and normal-weight Mexican school-age children and its association with metabolic traits / B.E. López-Contreras, S. Morán-Ramos, R. Villarruel-Vázquez [et al.] // *Pediatr Obes.* – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. 381–388.
174. Lozupone, C.A. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota / C.A. Lozupone, J.I. Stombaugh, J.I. Gordon [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 489, № 7415. – P. 220–230.
175. Lv, Y. The association between gut microbiota composition and BMI in Chinese male college students, as analysed by next-generation sequencing / Y. Lv, X. Qin, H. Jia [et al.] // *Br J Nutr.* – 2019. – Vol. 122, № 9. – P. 986–995.
176. Ma, J. Breastfeeding and childhood obesity: a 12-country study / J. Ma, Y. Qiao, P. Zhao [et al.] // *Matern Child Nutr.* – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. e12984.
177. Ma, X. Distinguishable influence of the delivery mode, feeding pattern, and infant sex on dynamic alterations in the intestinal microbiota in the first year of life / X. Ma, J. Ding, H. Ren [et al.] // *Microb Ecol.* – 2023. – Vol. 86, № 3. – P. 1799–1813.
178. Madan, J.C. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants / J.C. Madan, A.G. Hoen, S.N. Lundgren [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol. 170, № 3. – P. 212–219.
179. Magnúsdóttir, S. Modeling metabolism of the human gut microbiome / S. Magnúsdóttir, I. Thiele // *Curr Opin Biotechnol.* – 2018. – № 51. – P. 90–96.

180. Magoč, T. FLASH: fast length adjustment of short reads to improve genome assemblies / T. Magoč, S.L. Salzberg // *Bioinformatics*. – 2011. – Vol. 27, № 21. – P. 2957–63.
181. Mameli, C. Nutrition in the first 1000 days: the origin of childhood obesity / C. Mameli, S. Mazzantini, G.V. Zuccotti // *Int J Environ Res Public Health*. – 2016. – Vol. 13, № 9. – P. 838.
182. Mamun, A.A. Cesarean delivery and the long-term risk of offspring obesity / A.A. Mamun, R. Sutharsan, M. O'Callaghan [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2013. – Vol. 122, № 6. – P. 1176–83.
183. Marchesi, J.R. The vocabulary of microbiome research: a proposal / J.R. Marchesi, J. Ravel // *Microbiome*. – 2015. – № 3. – P. 31.
184. Markus, V. Conversations in the Gut: The role of quorum sensing in normobiosis / V. Markus, A.A. Paul, K. Terali [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24, № 4. – P. 3722.
185. Marques, T.M. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors / T.M. Marques, R. Wall, R.P. Ross [et al.] // *Curr. Opin. Biotechnol*. – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 149–156.
186. Masukume, G. Association between caesarean section delivery and obesity in childhood: a longitudinal cohort study in Ireland / G. Masukume, F.P. McCarthy, P.N. Baker [et al.] // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9, № 3. – P. e025051.
187. Masukume, G. Caesarean section delivery and childhood obesity in a British longitudinal cohort study / G. Masukume, A.S. Khashan, S.M.B Morton [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 10. – P. e0223856.
188. Masukume, G. The impact of caesarean section on the risk of childhood overweight and obesity: new evidence from a contemporary cohort study / G. Masukume, S.M. O'Neill, P.N. Baker [et al.] // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 15113.
189. Matthews, D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man /

- D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al.] // *Diabetologia*. – 1985. – № 28. – P. 412–419.
190. Mbakwa, C.A. Gut microbiota and body weight in school-aged children: the KOALA Birth cohort study / C.A. Mbakwa, G.D.A. Hermes, J. Penders [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2018. – Vol. 26, № 11. – P. 1767–1776.
191. McCann, J.R. The Pediatric Obesity Microbiome and Metabolism Study (POMMS): methods, baseline data, and early insights / J.R. McCann, N.A. Bihlmeyer, K. Roche [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2021. – Vol. 29, № 3. – P. 569–578.
192. Meites, S. Pediatric clinical chemistry, reference (normal) values / S. Meites. – Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry, 1989. – 329 p.
193. Melamed, N. Fetal gender and pregnancy outcome / N. Melamed, Y. Yogeve, M. Glezerman // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 338–44.
194. Million, M. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii* / M. Million, M. Maraninchi, M. Henry [et al.] // *Int J Obes (Lond)*. – 2012. – Vol. 36, № 6. – P. 817–25.
195. Molleston, J.P. Histological abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels / J.P. Molleston, J.B. Schwimmer, K.P. Yates [et al.] // *J. Pediatr*. – 2014. – № 164. – P. 707–713.e3.
196. Monga Kravetz, A. Effect of gut microbiota and PNPLA3 rs738409 variant on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in obese youth / A. Monga Kravetz, T. Testerman, B. Galuppo [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2020. – Vol. 105, № 10. – P. e3575–85.
197. Moran-Ramos, S. Environmental and intrinsic factors shaping gut microbiota composition and diversity and its relation to metabolic health in children and early adolescents: A population-based study / S. Moran-Ramos, B.E.

- Lopez-Contreras, R. Villarruel-Vazquez [et al.] // *Gut Microbes*. – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. 900–917.
198. Mueller, N.T. The infant microbiome development: Mom matters / N.T. Mueller, E. Bakacs, J. Combellick [et al.] // *Trends Mol. Med.* – 2015. – № 21. – P. 109–117.
199. Munoz-Munoz, J. Sulfation of arabinogalactan proteins confers privileged nutrient status to *Bacteroides plebeius* / J. Munoz-Munoz, D. Ndeh, P. Fernandez-Julia [et al.] // *mBio*. – 2021. – Vol. 12, № 4. – P. e0136821.
200. Neuhauser, H. Reference percentiles for anthropometric measures and blood pressure based on the German health interview and examination survey for children and adolescents [KiGGS]: federal health reporting / H. Neuhauser, A. Schienkiewitz, A.S. Rosario [et al.] // Publication Server of Robert Koch Institute. – 2016. – 96 p. URL: https://www.rki.de/EN/Content/Health_Monitoring/Health_Reporting/GBEDownloadsB/KiGGS_referenzperzentile.pdf?_blob=publicationFile (дата обращения 12.09.2023).
201. NIH HMP Working Group. The NIH Human Microbiome Project / NIH HMP Working Group, J. Peterson, S. Garges [et al.] // *Genome Res.* – 2009. – Vol. 19, № 12. – P. 2317–23.
202. Novikova, E. Adolescents with obesity breastfed until four months age have high abundance of Ruminococcaceae bacteria in gut microbiota / E. Novikova, N. Belkova, A. Pogodina [et al.] // *Journal of the Endocrine Society*. – 2022. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. A599.
203. Novikova, E.A. Dysbiosis in the gut microbiota of adolescents with obesity / E.A. Novikova, N.L. Belkova, A.V. Pogodina [et al.] // *2020 Cognitive Sciences, Genomics and Bioinformatics (CSGB 2020): Proceedings*. – 2020. – P. 110–113.
204. Novikova, E.A. Gut microbiota shift in obese adolescents born by cesarean section / E.A. Novikova, N.L. Belkova, A.V. Pogodina [et al.] // *International Journal of Biomedicine*. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 424–429.

205. Odintsova, V. Guidelines to statistical analysis of microbial composition data inferred from metagenomic sequencing / V. Odintsova, A. Tyakht, D. Alexeev // *Curr Issues Mol Biol.* – 2017. – № 24. – P. 17–36.
206. Palmer, C. Development of the human infant intestinal microbiota / C. Palmer, E.M. Bik, D.B. DiGiulio [et al.] // *PLoS Biol.* – 2007. – Vol. 5, № 7. – P. e177.
207. Pan, X.F. Association between fetal macrosomia and risk of obesity in children under 3 years in Western China: a cohort study / X.F. Pan, L. Tang, A.H. Lee [et al.] // *World J Pediatr.* – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. 153–160.
208. Parikh, N.I. Breastfeeding in infancy and adult cardiovascular disease risk factors / N.I. Parikh, S.J. Hwang, E. Ingelsson // *Am J Med.* – 2009. – Vol. 122, № 7. – P. 656–663.
209. Petrov, V.A. Biliary microbiota and bile acid composition in cholelithiasis / V.A. Petrov, A.E. Sazonov, I.V. Saltykova [et al.] // *BioMed Research International.* – 2020. – № 2020. – C. 1242364.
210. Petrov, V.A. Diagnostic potential of gut microbiota in Parkinson's disease / V.A. Petrov, V.M. Alifirova, I.V. Saltykova [et al.] // *Bulletin of Siberian Medicine.* – 2019. – T. 18, № 4. – C. 92–101.
211. Pietrobelli, A. Nutrition in the first 1000 days: ten practices to minimize obesity emerging from published science / A. Pietrobelli, M. Agosti, MeNu Group // *Int J Environ Res Public Health.* – 2017. – Vol. 14, № 12. – P. 1491.
212. Pinart, M. Gut microbiome composition in obese and non-obese persons: a systematic review and meta-analysis / M. Pinart, A. Dötsch, K. Schlicht [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 12.
213. Portela, D.S. Maternal obesity, environmental factors, cesarean delivery and breastfeeding as determinants of overweight and obesity in children: results from a cohort / D.S. Portela, T.O. Vieira, S.M. Matos [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2015. – № 15. – P. 94.
214. Poulton, R. Breastfeeding and risk of overweight / R. Poulton, S. Williams // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286, № 12. – P. 1449–50.

215. Prell, C. Breastfeeding and complementary feeding / C. Prell, B. Koletzko // *Dtsch Arztebl Int.* – 2016. – Vol. 113, № 25. – P. 435–44.
216. Prior, E. Breastfeeding after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of world literature / E. Prior, S. Santhakumaran, C. Gale [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2012. – Vol. 95, № 5. – P. 1113–35.
217. Qiao, J. A. Meta-analysis of the association between breastfeeding and early childhood obesity / J. Qiao, L.J. Dai, Q. Zhang, Y.Q. Ouyang // *J Pediatr Nurs.* – 2020. – № 53. – P. 57–66.
218. Qin, J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / J. Qin, R. Li, J. Raes [et al.] // *Nature.* – 2010. – Vol. 464, № 7285. – P. 59–65.
219. Quast, C. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools / C. Quast, E. Pruesse, P. Yilmaz [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2013. – № 41 (Database issue). – P. D590–D596.
220. Quiroga, R. Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children / R. Quiroga, E. Nistal, B. Estébanez [et al.] // *Exp Mol Med.* – 2020. – Vol. 52, № 7. – P. 1048–1061.
221. Rakitina, D.V. Genome analysis of *E. coli* isolated from Crohn's disease patients / D.V. Rakitina, A.I. Manolov, A.V. Kanygina [et al.] // *BMC Genomics.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 544.
222. Ralphs, E. Association between mode of delivery and body mass index at 4-5 years in White British and Pakistani children: the Born in Bradford birth cohort / E. Ralphs, L. Pembrey, J. West, G. Santorelli // *BMC Public Health.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 987.
223. RAW Graphs 2.0 Beta. Онлайн программа для визуализации данных. URL: <https://app.rawgraphs.io/> (дата обращения: 12.09.2023).
224. Reed, S.G. Maternal oral mutans streptococci (MS) status, not breastfeeding, predicts preterm infant oral MS status / S.G. Reed, J.E.

- Cunningham, T.N. Latham [et al.] // *Breastfeed Med.* – 2014. – Vol. 9, № 9. – P. 446–9.
225. Reichold, A. *Bifidobacterium adolescentis* protects from the development of nonalcoholic steatohepatitis in a mouse model / A. Reichold, S.A. Brenner, A. Spruss [et al.] // *J Nutr Biochem.* – 2014. – Vol. 25, № 2. – P. 118–25.
226. Rerkasem, A. Caesarean delivery is associated with increased blood pressure in young adult offspring / A. Rerkasem, S.E. Maessen, A. Wongthanee [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 10201.
227. Riegel, P. *Corynebacterium durum* sp. nov., from human clinical specimens / P. Riegel, R. Heller, G. Prevost [et al.] // *Int J Syst Bacteriol.* – 1997. – Vol. 47, № 4. – P. 1107–11.
228. Rito, A.I. Association between characteristics at birth, breastfeeding and obesity in 22 countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI 2015/2017 / A.I. Rito, M. Buoncristiano, A. Spinelli [et al.] // *Obes Facts.* – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 226–243.
229. Riva, A. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations / A. Riva, F. Borgo, C. Lassandro [et al.] // *Environ Microbiol.* – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 95–105.
230. Rooks, M.G. Gut microbiota, metabolites and host immunity / M.G. Rooks, W.S. Garrett // *Nat Rev Immunol.* – 2016. – Vol. 16, № 6. – P. 341–52.
231. Ruiz A. One-year calorie restriction impacts gut microbial composition but not its metabolic performance in obese adolescents / A. Ruiz, T. Cerdó, R. Jáuregui [et al.] // *Environ Microbiol.* – 2017. – Vol. 19, № 4. – P. 1536–1551.
232. Saaka, M. Caesarean section delivery and risk of poor childhood growth / M. Saaka, A.Y. Hammond // *J Nutr Metab.* – 2020. – № 2020. – P. 6432754.
233. Saltykova, I.V. Opisthorchiasis and the microbiome / I.V. Saltykova, V.A. Petrov, P.J. Brindley // *Advances in Parasitology.* – 2018. – № 102. – C. 1–23.
234. Scheithauer, T.P.M. Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes / T.P.M. Scheithauer, E. Rampanelli, M. Nieuwdorp [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – № 11. – P. 571731.

235. Schroeder, B.O. Bifidobacteria or Fiber Protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration / B.O. Schroeder, G.M.H. Birchenough, M. Ståhlman [et al.] // *Cell Host Microbe*. – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 27–40.e7.
236. Schwimmer, J.B. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease / J.B. Schwimmer, W. Dunn, G.J. Norman [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – № 138. – P. 1357–1364.e1–2.
237. Schwimmer, J.B. Microbiome signatures associated with steatohepatitis and moderate to severe fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease / J.B. Schwimmer, J.S. Johnson, J.E. Angeles [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 157, № 4. – P. 1109–1122.
238. Sekirov, I. Gut microbiota in health and disease / I. Sekirov, S.L. Russell, L.C. Antunes, B.B. Finlay // *Physiol Rev*. – 2010. – Vol. 90, № 3. – P. 859–904.
239. Shao, Y. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth / Y. Shao, S.C. Forster, E. Tsaliki [et al.] // *Nature*. – 2019. – № 574. – P. 117–121.
240. Sitarik, A.R. Association between cesarean delivery types and obesity in preadolescence / A.R. Sitarik, S.L. Havstad, C.C. Johnson [et al.] // *Int J Obes (Lond)*. – 2020. – Vol. 44, № 10. – P. 2023–2034.
241. Sokolova, T.S. The impact of *Opisthorchis Felineus* infection and praziquantel treatment on the intestinal microbiota in children / T.S. Sokolova, L.M. Ogorodova, O.S. Fedorova [et al.] // *Acta Tropica*. – 2021. – № 217. – C. 105835.
242. Stanislawski, M.A. Gut microbiota in adolescents and the association with fatty liver: the EPOCH study / M.A. Stanislawski, C.A. Lozupone, B.D. Wagner. [et al.] // *Pediatr Res*. – 2018. – Vol. 84, № 2. – P. 219–227.
243. Stewart, C.J. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study / C.J. Stewart, N.J. Ajami, J.L. O'Brien [et al.] // *Nature*. – 2018. – Vol. 562, № 7728. – P. 583–588.

244. Strachan, D.P. Hay fever, hygiene, and household size / D.P. Strachan // *BMJ*. – 1989. – Vol. 299, № 6710. – P. 1259–60.
245. Styne, D.M. Pediatric obesity – assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / D.M. Styne, S.A. Arslanian, E.L. Connor [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 102, № 3. – P. 709–757.
246. Tanner, J.M. Earlier maturation in man / J.M. Tanner // *Sci Am.* – 1968. – Vol. 218, № 1. – P. 21–7.
247. Taveras, E.M. Childhood obesity risk and prevention: shining a lens on the first 1000 days / E.M. Taveras // *Child Obes.* – 2016. – № 12. – P. 159–161.
248. Tenailon, O. The population genetics of commensal *Escherichia coli* / O. Tenailon, D. Skurnik, B. Picard, E. Denamur // *Nat Rev Microbiol.* – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 207–17.
249. Thursby, E. Introduction to the human gut microbiota / E. Thursby, N. Juge // *Biochem J.* – 2017. – Vol. 474, № 11. – P. 1823–1836.
250. Tian, B. *Lycium ruthenicum* anthocyanins attenuate high-fat diet-induced colonic barrier dysfunction and inflammation in mice by modulating the gut microbiota / B. Tian, J. Zhao, M. Zhang [et al.] // *Mol Nutr Food Res.* – 2021. – Vol. 65, № 8. – P. e2000745.
251. Trachtenberg, S. Mollicutes / S. Trachtenberg // *Curr Biol.* – 2005. – Vol. 15, № 13. – P. R483–4.
252. Turnbaugh, P.J. A core gut microbiome in obese and lean twins / P.J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunenko [et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 457, № 7228. – P. 480–4.
253. Turnbaugh, P.J. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M.A. Mahowald [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 444, № 7122. – P. 1027–31.
254. Tyakht, A.V. Genetic diversity of *Escherichia coli* in gut microbiota of patients with Crohn's disease discovered using metagenomic and genomic

- analyses / A.V. Tyakht, A.I. Manolov, A.V. Kanygina [et al.] // *BMC Genomics*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 968.
255. Utami, Y.D. Phylogenetic diversity and single-cell genome analysis of "Melainabacteria", a non-photosynthetic cyanobacterial group, in the termite gut / Y.D. Utami, H. Kuwahara, T. Murakami [et al.] // *Microbes Environ.* – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 50–57.
256. Vehapoglu, A. Risk factors for childhood obesity: Do the birth weight, type of delivery, and mother's overweight have an implication on current weight status? / A. Vehapoglu, N. Goknar, O. Turel [et al.] // *World J Pediatr.* – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 457–464.
257. von Graevenitz, A. Coryneform bacteria in throat cultures of healthy individuals / A. von Graevenitz, V. Pünter-Streit, P. Riegel, G. Funke // *J Clin Microbiol.* – 1998. – Vol. 36, № 7. – P. 2087–8.
258. Walters, W.A. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD / W.A. Walters, Z. Xu, R. Knight // *FEBS Lett.* – 2014. – Vol. 588, № 22. – P.4223–4233.
259. Wang, B. *Bifidobacterium adolescentis* isolated from different hosts modifies the intestinal microbiota and displays differential metabolic and immunomodulatory properties in mice fed a high-fat diet / B. Wang, Q. Kong, S. Cui [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. 1017.
260. Wang, C. *Saccharomyces boulardii* alleviates ulcerative colitis carcinogenesis in mice by reducing TNF- α and IL-6 levels and functions and by rebalancing intestinal microbiota / C. Wang, W. Li, H. Wang [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 246.
261. Wang, S. A Comparative analysis of biosynthetic gene clusters in lean and obese humans / S. Wang, N. Li, N. Li [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2019. – № 2019. – P. 6361320.
262. Weng, S.F. Estimating overweight risk in childhood from predictors during infancy / S.F. Weng, S.A. Redsell, D. Nathan [et al.] // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 132, № 2. – P. e414–21.

263. Wiciński, M. Human milk oligosaccharides: health benefits, potential applications in infant formulas, and pharmacology / M. Wiciński, E. Sawicka, J. Gębalski [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 266.
264. Wilkins, J.S. Microbial species 2: recombination. – 2006. URL: <https://evolvethought.blogspot.com/2006/05/microbial-species-2-recombination.html> (дата обращения: 12.09.2023).
265. World Health Organization: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. – Geneva: WHO, 1999. – 59 p URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040> (дата обращения: 12.09.2023).
266. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects / World Medical Association // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310, № 20. – P. 2191–4.
267. Wühl, E. Hypertension in childhood obesity / E. Wühl // *Acta Paediatr.* – 2019. – Vol. 108, № 1. – P. 37–43.
268. Yan, H. Gut Microbiome Alterations in Patients With Visceral Obesity Based on Quantitative Computed Tomography / H. Yan, Q. Qin, J. Chen [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – № 11. – P. 823262.
269. Yang, Z. [Gut microbiota in Tibetan, Mongolian and Zhuang children aged 10-12 years old in 2016] / Z. Yang, J. Gao, J. Sun [et al.] // *Wei Sheng Yan Jiu.* – 2022. – Vol. 51, № 3. – P. 411–416. (in Chinese).
270. Yassour, M. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability / M. Yassour, T. Vatanen, H. Siljander [et al.] // *Sci Transl Med.* – 2016. – Vol. 8, № 343. – P. 343ra81.
271. Yonezu, T. Relationship between interdental spacing and colonization by *Streptococcus mutans* in children / T. Yonezu, S. Shintani // *Bull Tokyo Dent Coll.* – 2017. – Vol. 58, № 2. – P. 111–116.

272. Yoshioka, H. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants / H. Yoshioka, K. Iseki, K. Fujita // *Pediatrics*. – 1983. – Vol. 72, № 3. – P. 317–21.
273. Yu, Z. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis / Z. Yu, S. Han, J. Zhu [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – № 8. – P. e61627.
274. Yuan, G. Punicic acid ameliorates obesity and liver steatosis by regulating gut microbiota composition in mice / G. Yuan, M. Tan, X. Chen // *Food Funct.* – 2021. – Vol. 12, № 17. – P. 7897–7908.
275. Yue, C. Medium-, long- and medium-chain-type structured lipids ameliorate high-fat diet-induced atherosclerosis by regulating inflammation, adipogenesis, and gut microbiota in ApoE^{-/-} mice / C. Yue, M. Li, J. Li [et al.] // *Food Funct.* – 2020. – Vol. 11, № 6. – P. 5142–5155.
276. Zafar, H. Gut Bacteroides species in health and disease / H. Zafar, M.H. Jr. Saier // *Gut Microbes*. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 1–20.
277. Zhang, F. Relationship between serum indirect bilirubin level and insulin sensitivity: results from two independent cohorts of obese patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus in China / F. Zhang, W. Guan, Z. Fu [et al.] // *Int J Endocrinol*. – 2020. – Vol. 2020, № 4. – P. 1–10.
278. Zhao, D. Beneficial impacts of fermented celery (*Apium graveolens* L.) juice on obesity prevention and gut microbiota modulation in high-fat diet fed mice / D. Zhao, J. Cao, H. Jin [et al.] // *Food Funct.* – 2021. – Vol. 12, № 19. – P. 9151–9164.
279. Zhao, L. A combination of quercetin and resveratrol reduces obesity in high-fat diet-fed rats by modulation of gut microbiota / L. Zhao, Q. Zhang, W. Ma [et al.] // *Food Funct.* – 2017. – Vol. 8, № 12. – P. 4644–4656.
280. Zhou, L. Correlation between fecal metabolomics and gut microbiota in obesity and polycystic ovary syndrome / L. Zhou, Z. Ni, J. Yu [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – № 11. – P. 628.

281. Zimmet, P. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report / P. Zimmet, K.G. Alberti, F. Kaufman [et al.] // *Pediatric diabetes*. – 2007. – Vol. 8, № 5. – P. 299–306.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 13 – Терминология в области исследований микробиома человека
(по Стома И.О. с модификацией)

Термин	Определение	Источник
Альфа-разнообразие	Разнообразие видов в пределах биологического образца (индексы Chao1, Shannon, Simpson)	Стома И.О., 2018
Индекс Chao1	Мера наблюдаемого/скрытого разнообразия	Стома И.О., 2018
Индекс Shannon	Мера разнообразия и плавности микробиома. Более высокий индекс соответствует большему разнообразию	Стома И.О., 2018
Индекс Simpson	Мера доминирования вида в микробиоме	Стома И.О., 2018
Микробиота	Набор микроорганизмов определенной локализации	Стома И.О., 2018
Микробиом	Совокупность генетического материала микроорганизмов, обитающих в теле человека, и факторов внешней среды	Стома И.О., 2018
Метаболом	Продукты клеточного метаболизма (метаболитов)	Стома И.О., 2018
Операционная таксономическая единица (ОТЕ)	Кластерное объединение результатов секвенирования гена 16s рРНК бактерий с 97% идентичностью, т.е. объединение схожих по составу последовательностей в одну единицу	Стома И.О., 2018
Разнообразие микробиома	Количество различных видов/ОТЕ бактерий в образце	Стома И.О., 2018
Таксономия	Раздел систематики, изучающий принципы и методы распределения (классификации) организмов в иерархическом порядке	Леванова Л.А., 2017

Таксон	Группа микроорганизмов, объединенных по определенным свойствам в рамках той или иной таксономической категории	Леванова Л.А., 2017
Филотип	Наблюдаемое сходство, используемое для классификации группы организмов по их генетическому родству. Термин является нейтральным по рангу, поэтому филотипы могут быть описаны на разных уровнях, таких как вид, класс, 97% генетическое сходство или гомология. Часто употребляем, т.к. многие геномы прокариот не поддаются современной систематике	Wilkins J.S., 2006