

# Особенности состава кишечной микробиоты у детей с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия метаболических осложнений

О.В. Скворцова<sup>1,2✉</sup>, skvorcova\_a@bk.ru, Н.Б. Мигачева<sup>1</sup>, А.В. Лямин<sup>1</sup>, Е.Г. Михайлова<sup>1,2</sup>, К.А. Каюмов<sup>1</sup>, Д.В. Алексеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

<sup>2</sup> Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н. Ивановой; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165а

## Резюме

**Введение.** Детское ожирение – одна из самых актуальных проблем в современной педиатрии. Серьезное внимание специалистов привлекают многочисленные сообщения об изменении состава микробиоты кишечника (МК) у пациентов с ожирением.

**Цель.** Поиск взаимосвязи между метаболическими осложнениями ожирения у детей и разнообразием МК.

**Материалы и методы.** Проведено одномоментное проспективное контролируемое исследование, в которое были включены 133 ребенка с экзогенно-конституциональным ожирением и 23 здоровых ребенка контрольной группы. Всем детям было проведено обследование, направленное на диагностику метаболических осложнений ожирения. Дополнительным методом исследования являлась оценка микробиома просветного содержимого толстого кишечника с идентификацией микроорганизмов методом MALDI-ToF- масс-спектрометрии.

**Результаты.** В исследовании была обнаружена высокая частота выявления метаболических осложнений ожирения у обследованных пациентов: артериальная гипертензия (АГ, 22,7%), нарушение углеводного обмена или сахарный диабет 2-го типа (25,1%), дислипидемия (25,6%), гиперурикемия (46,4%) и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (49,3%). При оценке микробиологического профиля было выявлено снижение частоты выделения у пациентов с АГ бифидобактерий и стрептококков, а также обнаружена взаимосвязь отдельных микроорганизмов с некоторыми осложнениями ожирения.

**Обсуждение.** По данным литературы, частота выделения бифидобактерий у пациентов с ожирением снижена, как и в нашем случае. Это можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень при коррекции метаболических нарушений. Также в научном сообществе обсуждается вопрос снижения разнообразия МК у пациентов с АГ, что показывает и данное исследование, доказывая взаимосвязь изменений МК с осложнениями ожирения. Интересным оказался факт выделения у пациентов с ожирением отдельных бактерий, ассоциированных с колоректальным раком, что требует дальнейшего изучения вопроса, учитывая более высокую распространенность онкопатологии в данной группе пациентов.

**Выводы.** Результаты исследования демонстрируют высокую частоту встречаемости метаболических осложнений ожирения у детей, а также их взаимосвязь с МК, что диктует необходимость дальнейшего изучения этой области и поиск возможных способов воздействия на МК с целью влияния на метаболические нарушения у пациентов с ожирением.

**Ключевые слова:** ожирение, детское ожирение, осложнения ожирения, микробиом кишечника, MALDI-ToF-масс-спектрометрия

**Для цитирования:** Скворцова ОВ, Мигачева НБ, Лямин АВ, Михайлова ЕГ, Каюмов КА, Алексеев ДВ. Особенности состава кишечной микробиоты у детей с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия метаболических осложнений. *Медицинский совет.* 2024;18(19):245–253. <https://doi.org/10.21518/ms2024-371>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Features of the composition of the intestinal microbiota in obese children, depending on the presence or absence of metabolic complications

Olga V. Skvortsova<sup>1,2✉</sup>, skvorcova\_a@bk.ru, Natalia B. Migacheva<sup>1</sup>, Artem V. Lyamin<sup>1</sup>, Evgeniia G. Mikhailova<sup>1,2</sup>,

Karim A. Kaiumov<sup>2</sup>, Dmitriy A. Alekseev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

<sup>2</sup> Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova; 165a, Karl Marks Ave., Samara, 443079, Russia

## Abstract

**Introduction.** Childhood obesity is one of the most pressing problems in modern pediatrics. The serious attention of specialists is attracted by numerous reports on changes in the composition of the intestinal microbiota (IM) in obese patients.

**Aim.** To find the relationship between the metabolic complications of obesity in children and the diversity of IM.

**Materials and methods.** A single-stage prospective controlled study was conducted, which included 133 children with exogenous constitutional obesity and 23 healthy children of the control group. All children underwent an examination aimed at

diagnosing metabolic complications of obesity. An additional research method was the assessment of the microbiome of the luminal contents of the large intestine with the identification of microorganisms by MALDI-ToF mass spectrometry.

**Results.** The study revealed a high incidence of metabolic complications of obesity in the examined patients: arterial hypertension (AH, 22.7%), impaired carbohydrate metabolism or type 2 diabetes mellitus (25.1%), dyslipidemia (25.6%), impaired purine metabolism (46.4%) and metabolically associated fatty liver disease (49.3%). When assessing the microbiological profile, a decrease in the frequency of excretion of bifidobacteria and streptococci in patients with hypertension was revealed, and the relationship of individual microorganisms with some complications of obesity was also found.

**Discussion.** According to the literature, the frequency of excretion of bifidobacteria in obese patients is reduced, as in our case. This can be considered as a potential therapeutic target for the correction of metabolic disorders. The issue of reducing the diversity of IM in patients with hypertension is also being discussed in the scientific community, which this study also shows, proving the relationship of changes in IM with complications of obesity. It turned out to be interesting that certain bacteria associated with colorectal cancer were isolated from obese patients, which requires further study of the issue, given the higher prevalence of oncopathology in this group of patients.

**Conclusions.** The results of the study demonstrate a high incidence of metabolic complications of obesity in children, as well as their relationship with IM, which dictates the need for further study of this area and the search for possible ways to influence IM in order to influence metabolic disorders in obese patients.

**Keywords:** obesity, childhood obesity, complications of obesity, gut microbiome, MALDI-ToF mass spectrometry

**For citation:** Skvortsova OV, Migacheva NB, Lyamin AV, Mikhailova EG, Kaiumov KA, Alekseev DA. Features of the composition of the intestinal microbiota in obese children, depending on the presence or absence of metabolic complications. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(19):245–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-371>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, по данным Всемирной федерации по борьбе с ожирением, 800 млн человек в мире страдают этим заболеванием, из них 39 млн – дети до 5 лет, а 340 млн – дети и подростки от 5 до 19 лет [1]. Рост распространенности детского ожирения отмечается во всем мире, включая территорию нашей страны. По данным различных исследований, в 2019 г. в разных регионах РФ частота встречаемости этой патологии у детей варьировала от 5,5 до 11,8% [2]. Спустя несколько лет эпидемиологическая тенденция сохранила отрицательную динамику: так, в 2021 г. показатель распространенности заболевания в Самарской области достиг 13,5% [3].

Помимо неутешительной общей эпидемиологической ситуации, касающейся непосредственно ожирения, обращает на себя внимание проблема осложнений заболевания, формирующихся уже в детском возрасте. К наиболее распространенным метаболическим осложнениям ожирения относятся артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность (ИР), гиперурикемия, нарушение углеводного обмена (НУО) или сахарный диабет 2-го типа (СД2), дислипидемия и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП). Часть этих осложнений является компонентами метаболического синдрома (МС) у взрослых. В детской популяции термин «МС» не используется ввиду отсутствия точных критериев постановки данного диагноза [4]. Тем не менее результаты все большего количества исследований свидетельствуют о росте распространенности проявлений МС у детей с ожирением [5].

Учитывая, что к настоящему времени в мире не найдены эффективные возможности решения проблемы ожирения, усилия ученых сосредоточены на изучении патогенетических основ его формирования и развития осложнений. Одной из перспективных стратегий является попытка выявления взаимосвязи между ожирением

и нарушением микробиоты кишечника (МК) с последующей ее модификацией. Например, показано влияние состава МК и уровня короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) на выработку гормонов и нейромедиаторов, играющих важную роль в регуляции чувства голода и насыщения, нарушение баланса которых может являться одним из факторов риска формирования ожирения [6, 7]. Активно обсуждается теория регуляции воспалительного ответа липополисахаридами (ЛПС) клеточной стенки кишечных бактерий. При этом нарушение баланса ЛПС может являться одним из звеньев развития хронического неспецифического воспаления на фоне ожирения, которое связывают с формированием осложнений этого заболевания [8, 9]. Представляет интерес способность некоторых кишечных бактерий извлекать энергию из непереваренных полисахаридов, которая является дополнительным источником энергии для человека и может играть роль в развитии ожирения [10, 11]. Кроме того, внимание ученых привлекают вопросы взаимосвязи МК с осложнениями ожирения. Так, некоторые исследования доказывают влияние МК на формирование ИР. Например, японские ученые выделили бактерии, ассоциированные с ИР, что напрямую доказывает участие МК в регуляции углеводного обмена: у пациентов с ожирением и повышенным индексом ИР (НОМА-IR) была выявлена обратная взаимосвязь с такими представителями МК, как бактерии родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Ruminococcus*, а также *Alistipes* и семейства *Rikenellaceae* [12]. Описаны изменения состава МК у пациентов с СД2. В частности, результаты недавнего систематического обзора демонстрируют изменение соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в сторону выраженного увеличения первых у пациентов с СД2, а также снижение у них частоты выделения отдельных представителей МК (*Faecalibacterium prausnitzii* и бактерий рода *Clostridium*) и, напротив, увеличение частоты выделения *Akkermansia muciniphila* [13]. Достаточно много

противоречий возникает при поиске взаимосвязи между МК и АГ. Так, авторы метаанализа, суммировавшего результаты статей, опубликованных в период с 2014 по 2023 г., обращают внимание на наличие изменения численности *Firmicutes* и *Bacteroidetes* во многих исследованиях, однако отмечают значительную неоднородность представленных исследований [14]. При использовании метода поэтапного исключения для анализа чувствительности в результатах не было выявлено существенных различий. Не обнаружилось значимых изменений и при оценке численности протеобактерий и актинобактерий у пациентов с АГ и контрольной группой.

Интересные данные были получены при оценке взаимосвязи МАЖБП с МК. По данным одного из исследований, включающих различные способы лабораторного исследования МК с помощью метода MALDI-ToF-масс-спектрометрии, было выявлено, что частота выделения *Bacteroides uniformis*, *Enterococcus faecium* и *Collinsella aerofaciens* в группе контроля оказалась значимо выше по сравнению с пациентами с МАЖБП, а частота выделения *Candida krusei*, наоборот, преобладала у пациентов с МАЖБП. В том же исследовании с помощью ПЦР-анализа было выявлено, что численность представителей семейств *Lachnospiraceae* и *Veillonellaceae* была выше у пациентов с МАЖБП по сравнению с контролем. Кроме того, представители семейств *Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae* и *Enterococcaceae* (*Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*) также были признаны важными представителями кишечной микробиоты при МАЖБП, однако в данном случае результаты оказались неоднозначными [15].

Таким образом, на данный момент не выявлены конкретные предикторы и маркеры осложнений ожирения со стороны МК, более того, описываемые изменения кишечного микробиома у пациентов разного возраста с ожирением довольно противоречивы. Рост распространенности детского ожирения, в т. ч. осложнений данного заболевания, имеющиеся противоречия и неоднозначные результаты исследований по взаимосвязи ожирения и его осложнений с МК, послужили поводом для проведения нашего исследования.

**Цель** исследования заключалась в поиске взаимосвязи между наличием метаболических осложнений ожирения у детей и разнообразием их кишечной микробиоты.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базах Научно-образовательного профессионально-го центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России и ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. Н.Н. Ивановой» было проведено одномоментное проспективное контролируемое исследование. В данное исследование были включены 156 детей школьного возраста (от 7 до 17 лет, 11 мес., 28 дней), из которых 133 ребенка имели различные степени экзогенно-конституционального ожирения, а 23 здоровых ребенка составили контрольную группу. Средний возраст обследуемых детей составил 13 лет [10, 15]. Доля лиц мужского пола составила 52,56% (абс. 82 чел.), доля

лиц женского пола – 47,43% (абс. 74 чел.). Исследование было одобрено локальным комитетом по биоэтике при ФГБОУ «СамГМУ» МЗ РФ (выписка из протокола №253 от 14.09.2022 г.). Набор материала осуществлялся с апреля 2023 по июль 2023 г.

Критериями включения в исследования были: соответствующий возраст участников исследования; наличие диагноза экзогенно-конституционального ожирения; отсутствие синдромальных и моногенных форм ожирения; отсутствие соматических заболеваний, оказывающих прямое влияние на рост и развитие ребенка; наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями невключения являлись: возраст меньше 7 и больше 18 лет; перенесенные вирусные и инфекционные заболевания в течение последнего месяца; прием антибактериальных препаратов, пробиотиков, пребиотиков в течение последних трех месяцев; наличие патологии, влияющей на рост и развитие ребенка (детский церебральный паралич, преждевременное половое развитие, задержка физического развития и т. д.); наличие синдромальных или моногенных форм ожирения. Критериями исключения считались случаи возникновения в ходе исследования причин, препятствующих соблюдению протокола исследования. В контрольную группу вошли здоровые дети соответствующего возраста, не имеющие ожирения или избытка массы тела, хронических заболеваний и метаболических нарушений по данным лабораторных и инструментальных методов исследования.

В ходе исследования нами был проведен анализ первичной медицинской документации участников на предмет выявления сопутствующей патологии. Также всем детям было проведено комплексное обследование, включавшее измерение параметров роста и веса и определение степени ожирения по критериям ВОЗ с использованием программы AnthroPlus. Для диагностики АГ в течение 7–10 дней всем участникам исследования был проведен контроль артериального давления дважды в день (а также при нарушении самочувствия) с помощью автоматического поверенного тонометра. Диагноз «АГ» был установлен в соответствии с Клиническими рекомендациями по артериальной гипертензии у детей Министерства здравоохранения РФ [16].

Для оценки метаболического профиля пациентам было проведено комплексное лабораторно-инструментальное исследование. В рамках этого исследования мы проанализировали биохимические показатели крови (уровни трансаминаз, холестерина и его производных, мочевой кислоты, уровень гликированного гемоглобина, С-пептида, инсулина натощак), провели глюкозотолерантный тест с определением уровня инсулина через два часа после нагрузки глюкозой, а также ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы. В результате исследования были диагностированы такие метаболические осложнения ожирения, как нарушение углеводного обмена или сахарный диабет 2-го типа, ИР, дислипидемия, гиперурикемия, синдром цитолиза, МАЖБП.

Оценка микробиологического профиля проводилась всем участникам путем культуромного исследования

просветного содержимого толстого кишечника с идентификацией всех выросших колоний микроорганизмов методом MALDI-ToF-масс-спектрометрии. В качестве материала были использованы образцы кала пациентов. Пробоподготовка, посев и инкубация материала производились в анаэробных условиях, которые обеспечивались с помощью анаэробной станции Vacuon 300. Для посева использовался расширенный набор плотных питательных сред. Посевы инкубировали при температуре 37 °C в течение 5 сут. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили на масс-спектрометре Microflex LT в стандартном режиме.

Для проведения статистического анализа использовалась программа StatTech v. 3.1.10 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, т. к. число обследуемых было больше 50. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1 - Q_3$ ). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение трех и более групп по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных

признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

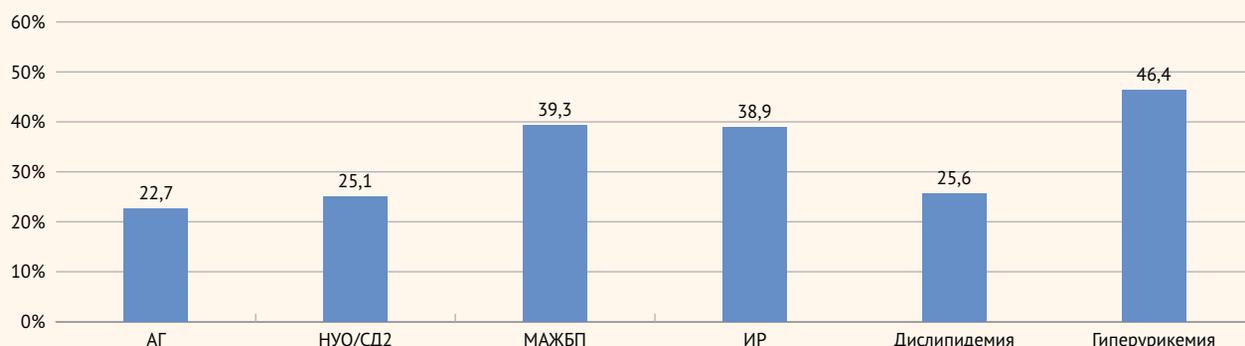
По результатам проведенного исследования все участники были разделены на три группы: дети с осложнениями ожирения или наличием лабораторных изменений, ассоциированных с этим заболеванием (n = 108), дети без осложнений ожирения (n = 25) и контрольная группа (n = 23).

В группе детей с осложнениями ожирения нами были диагностированы такие метаболические нарушения, как АГ (34 чел., 21,8%), НУО или СД2 (39 чел., 25,0%), ИР (59 чел., 37,8%), МАЖБП (61 чел., 39,1%), дислипидемия (40 чел., 25,6%) и гиперурикемия (72 чел., 46,2%), что представлено на рисунке.

Также была проведена оценка частоты встречаемости различных осложнений ожирения у обследованных пациентов. Так, у детей с ожирением было зарегистрировано от 1 до 6 осложнений. Наиболее часто встречались два и три осложнения (35 чел., 23,48%), чуть реже было диагностировано одно осложнение (36 чел., 24,16%). Еще реже встречались множественные осложнения: четыре осложнения были у 21 человека (14,09%), пять осложнений – 15 пациентов (10,06%), шесть было диагностировано в 7 случаях (4,69%).

Для оценки взаимосвязи видового разнообразия МК с ожирением и его осложнениями мы сравнили частоту выделения отдельных групп бактерий у здоровых детей и пациентов с ожирением, исходя из встречаемости отдельных таксономических групп бактерий (стрептококки, лактобактерии, клостридии, энтеробактерии, бифидобактерии и бактероиды). При этом статистически значимых различий у пациентов с осложнениями ожирения и без осложнений выявлено не было. Однако при сравнении МК всех детей с ожирением, вне зависимости от наличия осложнений, со здоровыми детьми с помощью U-критерия Манна – Уитни были получены достоверные отличия для группы бифидобактерий (табл. 1). Так, у пациентов КГ

- **Рисунок.** Частота выявления осложнений ожирения у обследованных пациентов (%)
- **Figure.** The incidence of obesity complications in examined patients (%)



Примечание: АГ – артериальная гипертензия; НУО – нарушение углеводного обмена; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ИР – инсулинорезистентность; МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

данные микроорганизмы выделялись значимо чаще, чем у пациентов с ожирением ( $p = 0,015$ ).

Также с помощью критерия Хи-квадрата Пирсона было установлено, что у пациентов КГ, по сравнению со всеми пациентами с ожирением, преобладают отдельные представители бифидобактерий. Данные представлены в *табл. 2*.

Нами также была изучена взаимосвязь между различными группами обследованных пациентов с ожирением и частотой выявления отдельных микроорганизмов. При анализе 276 выделенных микроорганизмов с помощью хи-квадрата Пирсона было выявлено, что, помимо отдельных представителей бифидобактерий, у пациентов

● **Таблица 1.** Частота выделения бифидобактерий у детей с ожирением по сравнению с контрольной группой

● **Table 1.** Frequency of bifidobacteria excretion in obese children compared with the control group

Категории	Bifidobacterium spp.			p
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Контрольная группа	2	1-2	23	0,015*
Ожирение	1	0-2	133	

● **Таблица 2.** Анализ частоты выявления отдельных представителей бифидобактерий в зависимости от исследуемых групп

● **Table 2.** Analysis of the frequency of detection of individual representatives of bifidobacteria, depending on the studied groups

Вид микроорганизма	Контрольная группа, n (%)	Пациенты без осложнений, n (%)	Пациенты с осложнениями, n (%)	p
<i>B. pseudocatenuatum</i>	8 (34,8)	1 (4,0)	15 (13,9)	0,009*
<i>B. breve</i>	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,003*
<i>B. catenuatum</i>	1 (4,3)	5 (20,0)	3 (2,8)	0,004*

● **Таблица 3.** Частота выделения отдельных бактерий у детей с ожирением

● **Table 3.** Frequency of isolation of individual bacteria in obese children

Показатель	Клиническая группа		p
	Пациенты без осложнений ожирения, n (%)	Пациенты с осложнениями ожирения, n (%)	
<i>L. lactis</i>	4 (16,0)	3 (2,8)	0,007*
<i>C. albicans</i>	1 (4,0)	4 (3,7)	0,005*
<i>A. temperans</i>	0 (0,0)	1 (0,9)	0,036*
<i>S. salivarius</i>	5 (20,0)	12 (11,1)	0,016*
<i>P. distasonis</i>	0 (0,0)	15 (13,9)	0,029*
<i>V. parvula</i>	0 (0,0)	2 (1,9)	0,013*
<i>S. oralis</i>	0 (0,0)	4 (3,7)	0,001*
<i>W. confusa</i>	0 (0,0)	1 (0,9)	0,036*
<i>E. mundtii</i>	0 (0,0)	1 (0,9)	0,036*

с осложнениями ожирения, по сравнению с пациентами без осложнений, статистически чаще выделялась *L. lactis* ( $p = 0,007$ ), в то время как *C. albicans*, *A. temperans*, *S. salivarius*, *P. distasonis*, *V. parvula*, *S. oralis*, *W. confusa* и *E. mundtii* выделялись, наоборот, значимо реже, что представлено в *табл. 3*.

Кроме того, был проведен поиск взаимосвязи между частотой выявления метаболических осложнений у пациентов с ожирением и разнообразием их МК (определенными группами бактерий и отдельными микроорганизмами). При сравнении двух групп пациентов (с наличием осложнений ожирения и без осложнений заболевания), в зависимости от наличия или отсутствия АГ, с помощью U-критерия Манна – Уитни нами были получены статистически значимые различия по двум группам бактерий: стрептококков и бифидобактерий. Так, у пациентов с наличием диагноза «АГ» микроорганизмы указанных групп статистически значимо выделялись реже (*табл. 4*).

Необходимо отметить, что у пациентов с АГ, помимо различия в отдельных группах бактерий, значимо чаще встречались определенные микроорганизмы. Так, было выявлено, что *Lysinibacillus fusiformis* ( $p = 0,046$ ), *Dielma fastidiosa* ( $p = 0,046$ ) и *Corynebacterium amycolatum* ( $p = 0,045$ ) были выделены у пациентов с АГ значимо чаще, чем у пациентов, не имевших АГ.

При изучении взаимосвязи МК с дислипидемией были получены статистически значимые результаты при изучении частоты выделения определенных микроорганизмов. С помощью точного критерия Фишера и расчетного метода хи-квадрата Пирсона было установлено, что у пациентов с дислипидемией значимо чаще выделялся ряд отдельных бактерий (*табл. 5*). В каждом случае была произведена оценка отношения шансов, которые были статистически значимы для бактерий, чаще выделяемых у пациентов с дислипидемией.

При изучении взаимосвязи МК с НУО или СД2 с помощью точного критерия Фишера было выявлено, что у пациентов с наличием данного осложнения значимо чаще выделялся *Staphylococcus hominis* ( $p = 0,015$ ). В данном случае были статистически значимы отношения шансов: вероятность выделения *S. hominis* у пациентов с НУО или СД2 была в 22,534 раза выше по сравнению с детьми, у которых данное осложнение отсутствует.

При оценке взаимосвязи между МК и МАЖБП была выявлена статистически значимая ассоциация для нескольких бактерий. У пациентов с наличием данного осложнения значимо реже выделялись такие бактерии, как *Lactobacillus paraplantarum* ( $p = 0,043$ ) и *L. lactis* ( $p = 0,011$ ). В данном случае также были статистически значимы ОШ (*табл. 6*). Кроме того, достоверно чаще у пациентов с наличием МАЖБП выделялись *Enterococcus faecalis* ( $p = 0,033$ ) и *Corynebacterium amycolatum* ( $p = 0,007$ ).

При изучении зависимости между МК и ИР с помощью хи-квадрата Пирсона было выявлено, что у пациентов с наличием данного осложнения значимо чаще выделялся *Streptococcus gallolyticus* ( $p = 0,024$ ). Также в данном случае были значимы и ОШ: данный микроорганизм в 2,070 раза чаще выделялся у пациентов с наличием ИР по сравнению с пациентами, не имеющими этого осложнения.

При анализе взаимосвязи ГУ с МК с помощью хи-квадрата Пирсона было выявлено, что такие микроорганизмы, как *S. salivarius* ( $p = 0,004$ ) и *B. catenulatum* ( $p = 0,039$ ), значимо реже выделялись у пациентов с ГУ.

При изучении взаимосвязи общего количества осложненных ожирения у пациентов с отдельными представителями МК с помощью U-критерия Манна – Уитни была получена статистически значимая взаимосвязь для ряда

● **Таблица 4.** Анализ частоты выделения стрептококков и бифидобактерий в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии

● **Table 4.** Analysis of the frequency of streptococcal and bifidobacterium excretion, depending on the presence or absence of hypertension

Показатель	Категории	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	n	p
Артериальная гипертензия	<i>Streptococcus spp.</i>				
	Отсутствие осложнения	1	0–2	122	<b>0,013*</b>
	Наличие осложнения	0	0–1	34	
	<i>Bifidobacterium spp.</i>				
	Отсутствие осложнения	1	1–2	122	<b>0,037*</b>
	Наличие осложнения	1	0–1	34	

● **Таблица 5.** Анализ выделения определенных бактерий в зависимости от наличия или отсутствия дислипидемии

● **Table 5.** Analysis of the isolation of certain bacteria depending on the presence or absence of dyslipidemia

Вид микроорганизма	Клиническая группа		p	ОШ 95% ДИ
	Нет дислипидемии	Есть дислипидемия		
<i>P. aeruginosa</i>	3 (2,6)	5 (12,5)	<b>0,027*</b>	<b>1,224–23,655*</b>
<i>E. avium</i>	4 (3,4)	5 (12,5)	<b>0,049*</b>	<b>1,018–15,717*</b>
<i>L. rhamnosus</i>	21 (18,1)	2 (5,0)	<b>0,044*</b>	0,053–1,065
<i>K. oxytoca</i>	13 (11,2)	0 (0,0)	<b>0,022*</b>	0,005–1,630
<i>L. reuteri</i>	2 (1,7)	4 (10,0)	<b>0,038*</b>	<b>1,114–36,020*</b>

● **Таблица 6.** Анализ выделения определенных бактерий в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов с ожирением метаболически ассоциированной жировой болезни печени

● **Table 6.** Analysis of the isolation of certain bacteria depending on the presence or absence of metabolically associated fatty liver disease in obese patients

Вид микроорганизма	Клиническая группа		p	95% ДИ
	Нет МАЖБП, n (%)	Есть МАЖБП, n (%)		
<i>E. faecalis</i>	17 (17,9)	20 (32,8)	<b>0,033*</b>	<b>1,058–4,733*</b>
<i>L. paraplantarum</i>	7 (7,4)	0 (0,0)	<b>0,043*</b>	0,005–1,711
<i>C. amycolatum</i>	4 (4,2)	10 (16,4)	<b>0,018*</b>	<b>1,331–14,946*</b>
<i>L. lactis</i>	11 (11,6)	0 (0,0)	<b>0,007*</b>	0,003–1,033

бактерий. Так, при увеличении количества изучаемых метаболических осложнений ожирения (АГ, НУО или СД2, ИР, дислипидемия, гиперурикемия или МАЖБП) увеличивалась вероятность выделения некоторых бактерий: *L. mucosae*, *E. avium* и *D. fastidiosa*. В то же время ряд других бактерий (*L. lactis*, *C. albicans*, *S. salivarius* и *B. catenulatum*), напротив, с увеличением количества осложненных выделялись значимо реже (табл. 7). Для каждого из представленных микроорганизмов также был проведен ROC-анализ на предмет оценки вероятности выделения данных бактерий при наличии определенного количества осложнений ожирения. Данные чувствительности и специфичности для каждого микроорганизма также представлены в табл. 7.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую частоту выявления метаболических осложнений ожирения у детей обследованной группы, большинство из которых являются компонентами метаболического синдрома во взрослом возрасте и могут приводить к развитию серьезных последствий. Именно потому крайне важен поиск факторов, в т. ч. микробиологических, ассоциированных с формированием осложнений ожирения, которые могут рассматриваться в качестве их предикторов или биологических маркеров.

В связи с этим обращает на себя внимание меньшая частота выделения бифидобактерий у пациентов с ожирением по сравнению с контролем. В научном сообществе давно обсуждается значимая роль недостатка бифидобактерий в составе микробиома пациентов с лишним весом и осложнениями ожирения, а также возможные способы коррекции этих нарушений. Европейскими учеными еще в 2019 г. был проведен метаанализ исследований эффективности применения пробиотических добавок у пациентов с ожирением, в которые входили отдельные представители бифидобактерий, лактобактерий и *S. salivarius*. В соответствии с результатами этой работы использование пробиотиков способствовало снижению уровня глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина, улучшению чувствительности к инсулину, а у пациентов с МАЖБП в стадии стеатогепатита – снижению уровня трансаминаз [17]. Результаты еще одного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования также подтвердили положительное влияние пробиотиков, содержащих лактобациллы и бифидобактерии, на течение ожирения и его осложнения [18]. Так, у пациентов, имеющих осложнения ожирения, после шестимесячного применения пробиотиков отмечалось снижение массы тела, уменьшение окружности талии, положительная динамика течения АГ, а также снижение уровней холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Кроме того, было доказано положительное влияние пробиотиков на течение хронического неспецифического воспаления, которое оценивалось по уровню С-реактивного белка.

Интересным результатом проведенного нами исследования оказалось снижение частоты выявления

● **Таблица 7.** Анализ взаимосвязи выделения отдельных бактерий с общим количеством осложнений ожирения у обследованных пациентов

● **Table 7.** Analysis of the relationship between the isolation of individual bacteria and the total number of complications of obesity in the examined patients

Вид микроорганизма	Категории	Количество осложнений ожирения			p	Se, %	Sp, %
		Me	$Q_1-Q_3$	n			
<i>L. lactis</i>	Бактерия не выделена	2	0–3	145	<b>&lt;0,001*</b>	100	56,6
	Бактерия выделена	0	0–0	11			
<i>C. albicans</i>	Бактерия не выделена	2	0–3	146	<b>0,032*</b>	60,0	71,9
	Бактерия выделена	0	0–2	10			
<i>S. salivarius</i>	Бактерия не выделена	2	0–3	131	<b>0,012*</b>	52,0	74,0
	Бактерия выделена	0	0–2	25			
<i>B. catenulatum</i>	Бактерия не выделена	2	0–3	147	<b>0,034*</b>	66,7	72,1
	Бактерия выделена	0	0–2	9			
<i>L. mucosae</i>	Бактерия не выделена	2	0–3	147	<b>0,040*</b>	88,9	49,7
	Бактерия выделена	3	2–4	9			
<i>D. fastidiosa</i>	Бактерия не выделена	2	0–3	154	<b>0,038*</b>	100,0	81,2
	Бактерия выделена	5	4–6	2			
<i>E. avium</i>	Бактерия не выделена	2	0–3	147	<b>0,041*</b>	77,8	67,3
	Бактерия выделена	3	3–4	9			

стрептококков и бифидобактерий у пациентов с наличием АГ. В научной литературе широко обсуждается вопрос о снижении разнообразия МК у пациентов с АГ. Чаще всего отмечается упоминание об изменении соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, а также о снижении количества бифидобактерий [19], что было показано и в нашем исследовании. Более того, некоторые авторы связывают формирование сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. АГ, с нарушением барьерной функции слизистой оболочки кишечника, вызываемым грамотрицательными бактериями [20]. При распознавании липополисахаридов (ЛПС), содержащихся в мембранах этих микроорганизмов, факторами мукозального иммунитета слизистой оболочки кишечника индуцируется провоспалительный иммунный ответ с повышенной продукцией и секрецией цитокинов и хемокинов [21]. Так, показано, что ЛПС *E. coli* способствует увеличению воспалительного потенциала стенки кишечника, задерживает всасывание глюкозы и увеличивает секрецию инсулина, что способствует нарушению гомеостаза в организме, формированию хронического неспецифического воспаления и приводит к формированию осложнений ожирения [22]. Также имеются данные о снижении количества бифидобактерий на фоне питания, содержащего избыточное количество жиров, при одновременном увеличении количества представителей кишечной микробиоты, содержащих ЛПС, которые, как уже упоминалось, способствуют развитию ожирения и повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Кроме того, значительную роль в развитии АГ играют продуцируемые кишечными бактериями метаболиты, прежде

всего КЦЖК. Известно, что КЦЖК, прежде всего ацетат пропионат и бутират, способствуют снижению артериального давления главным образом за счет сосудорасширяющего и противовоспалительного действия [9, 24].

Довольно разнообразные результаты мы получили при оценке взаимосвязи остальных метаболических нарушений с составом МК. Наибольшее число ассоциаций отдельных микроорганизмов было получено при изучении их взаимосвязи с дислипидемией и МАЖБП. Однако при анализе причин данных ассоциаций важно учитывать, что состав МК может различаться в разных группах населения, при различных физиологических и патологических состояниях, в т. ч. на разных стадиях МАЖБП. Недостаточное количество данных пока не дает возможности сделать окончательные выводы о причинно-следственных связях при обсуждении изменений состава МК у данной группы пациентов и в настоящее время является поводом для дискуссий и дальнейших исследований [25].

Еще одной интересной, на наш взгляд, находкой стало выявление в нашем исследовании двукратного увеличения выделения *S. gallolyticus* у пациентов с ИР, а также статистически значимо более частое выделение *E. faecalis* у пациентов с МАЖБП, учитывая, что данные микроорганизмы ассоциированы с колоректальным раком [26]. Имеющиеся статистические данные по взрослой популяции свидетельствуют о том, что ожирение является фактором риска развития тринадцати видов рака различных локализаций, к которым относится и рак толстой кишки [27]. По данным экспертов США, от 50 до 60% всех случаев колоректального рака у взрослых также связаны

с модифицируемыми факторами риска, среди которых ожирение занимает ведущие позиции [28]. К сожалению, в литературных источниках информации о взаимосвязи ожирения с колоректальным раком в детской популяции найти не удалось, однако обращают на себя внимание общие эпидемиологические тенденции: на фоне глобального роста распространенности ожирения в последнее десятилетие отмечается увеличение заболеваемости раком толстой кишки на 2,4% у пациентов в возрасте 20–29 лет и на 1% – в возрасте 30–39 лет, что многие исследователи связывают с общими факторами риска, в частности с нарушением МК [29].

## ВЫВОДЫ

В представленной статье рассмотрены некоторые аспекты детского ожирения, касающиеся частоты выявления метаболических осложнений заболевания, а также

их взаимосвязь с МК. Обращает на себя внимание высокая частота выявления всех изучаемых осложнений ожирения у детей, в т. ч. их множественных сочетаний. В исследовании было выявлено снижение частоты выделения бифидобактерий у пациентов с ожирением, снижение частоты выделения бифидобактерий и стрептококков у пациентов с АГ, а также разнообразные ассоциации отдельных представителей МК с различными осложнениями ожирения. Дальнейшее изучение вопроса может стать основой использования выявленных ассоциаций для создания набора биологических маркеров или предикторов развития осложнений детского ожирения. В то же время часть полученных результатов в настоящее время остается в области активных научных дискуссий, требующих дальнейшего изучения.



Поступила / Received 26.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 21.08.2024

Принята в печать / Accepted 05.09.2024

## Список литературы / References

- Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med*. 2023;23(4):284–291. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0168>.
- Дахкильгова ХТ. Детское ожирение: современное состояние. *Вопросы детской диетологии*. 2019;17(5):47–53. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-5-47-53>.
- Dakhkilgova KhT. Childhood obesity: the current state of the problem. *Pediatric Nutrition*. 2019;17(5):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-5-47-53>.
- Скворцова ОВ, Мигачева НБ, Михайлова ЕГ, Каткова ЛИ. Оценка распространенности избытка массы тела и ожирения среди детей школьного возраста в г. Самаре. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(4):106–113. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-4-106-113>.
- Skvortsova OV, Migacheva NB, Mikhaylova EG, Katkova LI. Assessment of the prevalence of overweight and obesity among school-age children in Samara. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(4):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-4-106-113>.
- Díaz-Ortega JL, Yupari-Azabache IL, Caballero Vidal JA, Conde-Parada NE, Rojas Gamboa AF. Criteria in the Diagnosis of Metabolic Syndrome in Children: A Scoping Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;3;16:3489–3500. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S430360>.
- DeBoer MD. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*. 2019;11(8):1788. <https://doi.org/10.3390/nu11081788>.
- Noor J, Chaudhry A, Batool S, Noor R, Fatima G. Exploring the Impact of the Gut Microbiome on Obesity and Weight Loss: A Review Article. *Cureus*. 2023;25;15(6):e40948. <https://doi.org/10.7759/cureus.40948>.
- Jia Y, Hong J, Li H, Hu Y, Jia L, Cai D, Zhao R. Butyrate stimulates adipose lipolysis and mitochondrial oxidative phosphorylation through histone hyperacetylation-associated  $\beta_3$ -adrenergic receptor activation in high-fat diet-induced obese mice. *Exp Physiol*. 2017;102(2):273–281. <https://doi.org/10.1113/EP086114>.
- Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111315. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>.
- Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(20):7618. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>.
- Петрова ПЮ, Ага АД, Трапезникова ЕС, Буданова ЕВ. Состав кишечной микробиоты как фактор риска развития ожирения у детей. *Анализ риска здоровью*. 2021;1(1):159–172. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.1.17>.
- Petrova Pyu, Aga AD, Trapeznikova ES, Budanova EV. Gut microbiota as risk factor causing obesity in children. *Health Risk Analysis*. 2021;1(1):159–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.1.17>.
- Кайтмазова НК. Микробиота кишечника и ее влияние на организм. *Современные вопросы биомедицины*. 2022;6(3). [https://doi.org/10.51871/2588-0500\\_2022\\_06\\_03\\_8](https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_03_8).
- Kajtmazova NK. Gut microbiota and its impact on the body. *Modern Issues of Biomedicine*. 2022;6(3). (In Russ.) [https://doi.org/10.51871/2588-0500\\_2022\\_06\\_03\\_8](https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_03_8).
- Takeuchi T, Kubota T, Nakanishi Y, Tsugawa H, Suda W, Kwon AT et al. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance. *Nature*. 2023;621(7978):389–395. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06466-x>.
- Slouha E, Rezazadah A, Farahbod K, Gerts A, Clunes LA, Kollias TF. Type-2 Diabetes Mellitus and the Gut Microbiota: Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(11):e49740. <https://doi.org/10.7759/cureus.49740>.
- Cai M, Lin L, Jiang F, Peng Y, Li S, Chen L, Lin Y. Gut microbiota changes in patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2023;25(12):1053–1068. <https://doi.org/10.1111/jch.14722>.
- Korobeinikova AV, Zlobovskaya OA, Sheptulina AF, Ashniev GA, Bobrova MM, Yafarova AA et al. Gut Microbiota Patterns in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Comprehensive Assessment Using Three Analysis Methods. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20):15272. <https://doi.org/10.3390/ijms242015272>.
- Арапитов ЛИ, Александров АА, Баранов АА, Кисляк ОА, Леонтьева ИВ, Намазова-Баранова ЛС, и др. *Артериальная гипертензия у детей: клинические рекомендации*. М.; 2016. Режим доступа: [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/arterialnaya-gipertenziya-u-detej\\_13864](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/arterialnaya-gipertenziya-u-detej_13864).
- Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, Faurie JM, Rizkalla S, Schrezenmeir J, Clément K. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019;30;9(3):e017995. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017995>.
- Michael DR, Jack AA, Masetti G, Davies TS, Loxley KE, Kerry-Smith J et al. A randomised controlled study shows supplementation of overweight and obese adults with lactobacilli and bifidobacteria reduces bodyweight and improves well-being. *Sci Rep*. 2020;10(1):4183. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60991-7>.
- Yang Z, Wang Q, Liu Y, Wang L, Ge Z, Li Z et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2195135. <https://doi.org/10.1080/10641963.2023.2195135>.
- Luqman A, Hassan A, Ullah M, Naseem S, Ullah M, Zhang L et al. Role of the intestinal microbiome and its therapeutic intervention in cardiovascular disorder. *Front Immunol*. 2024;15:1321395. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1321395>.
- Al Samarraie A, Pichette M, Rousseau G. Role of the Gut Microbiome in the Development of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5420. <https://doi.org/10.3390/ijms24065420>.
- Anhê FF, Barra NG, Cavallari JF, Henriksbo BD, Schertzer JD. Metabolic endotoxemia is dictated by the type of lipopolysaccharide. *Cell Rep*. 2021;36(11):109691. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109691>.
- Wang L, Wang S, Zhang Q, He C, Fu C, Wei Q. The role of the gut microbiota in health and cardiovascular diseases. *Mol Biomed*. 2022;3(1):30. <https://doi.org/10.1186/s43556-022-00091-2>.
- Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM. Beyond gut feelings: How the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):20–32. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.120>.
- Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, Tsilingiris D, Magkos F, Stratigou T et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial

- Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives. *Biomolecules*. 2021;12(1):56. <https://doi.org/10.3390/biom12010056>.
26. Quaglio AEV, Grillo TG, De Oliveira ECS, Di Stasi LC, Sassaki LY. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2022;28(30):4053–4060. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i30.4053>.
27. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*. 2021;15(3):790–800. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12772>.
28. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):31–54. <https://doi.org/10.3322/caac.21440>.
29. Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;158(2):322–340. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.048>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.В. Скворцова**

Написание текста – **О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева**

Обзор литературы – **О.В. Скворцова**

Анализ материала – **О.В. Скворцова, К.А. Каюмов, Д.В. Алексеев, А.В. Лямин, Е.Г. Михайлова**

Редактирование – **Н.Б. Мигачева, А.В. Лямин, Е.Г. Михайлова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева, А.В. Лямин, Е.Г. Михайлова, К.А. Каюмов, Д.В. Алексеев**

### Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga V. Skvortsova**

Text development – **Olga V. Skvortsova, Natalia B. Migacheva**

Literature review – **Olga V. Skvortsova**

Material analysis – **Olga V. Skvortsova, Karim A. Kaiumov, Dmitriy V. Alekseev, Artem V. Lyamin, Evgeniia G. Mikhailova**

Editing – **Natalia B. Migacheva, Artem V. Lyamin, Evgeniia G. Mikhailova**

Approval of the final version of the article – **Olga V. Skvortsova, Natalia B. Migacheva, Artem V. Lyamin, Evgeniia G. Mikhailova, Karim A. Kaiumov, Dmitriy V. Alekseev**

### Информация об авторах:

**Скворцова Ольга Викторовна**, аспирант кафедры педиатрии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; врач – детский эндокринолог, Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н. Ивановой; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165а; <https://orcid.org/0000-0003-3329-6445>; [skvorcova\\_a@bk.ru](mailto:skvorcova_a@bk.ru)

**Мигачева Наталья Бегиевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>; [nbmigacheva@gmail.com](mailto:nbmigacheva@gmail.com)

**Лямин Артем Викторович**, д.м.н., доцент, директор Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>; [a.v.lyamin@samsmu.ru](mailto:a.v.lyamin@samsmu.ru)

**Михайлова Евгения Геннадьевна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; заведующая отделением детской эндокринологии, Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н. Ивановой; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165а; <https://orcid.org/0000-0002-2213-6334>; [e.mikhailova13@yandex.ru](mailto:e.mikhailova13@yandex.ru)

**Каюмов Карим Аскерович**, специалист лаборатории культуромных и протеомных исследований в микробиологии Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-9614-7255>; [k.a.kaiumov@samsmu.ru](mailto:k.a.kaiumov@samsmu.ru)

**Алексеев Дмитрий Владимирович**, специалист лаборатории культуромных и протеомных исследований в микробиологии Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-8864-4956>; [d.v.alekseev@samsmu.ru](mailto:d.v.alekseev@samsmu.ru)

### Information about the authors:

**Olga V. Skvortsova**, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics at the Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Pediatric Endocrinologist, Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova; 165a, Karl Marks Ave., Samara, 443079, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3329-6445>; [skvorcova\\_a@bk.ru](mailto:skvorcova_a@bk.ru)

**Natalia B. Migacheva**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>; [nbmigacheva@gmail.com](mailto:nbmigacheva@gmail.com)

**Artem V. Lyamin**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>; [a.v.lyamin@samsmu.ru](mailto:a.v.lyamin@samsmu.ru)

**Evgeniia G. Mikhailova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Director of the Department of Pediatric Endocrinology, Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova; 165a, Karl Marks Ave., Samara, 443079, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2213-6334>; [e.mikhailova13@yandex.ru](mailto:e.mikhailova13@yandex.ru)

**Karim A. Kaiumov**, Specialist of the Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9614-7255>; [k.a.kaiumov@samsmu.ru](mailto:k.a.kaiumov@samsmu.ru)

**Dmitriy V. Alekseev**, Specialist of the Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8864-4956>; [d.v.alekseev@samsmu.ru](mailto:d.v.alekseev@samsmu.ru)