



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-38-46>
УДК 612.3:579.61:616-056.277]-053.2/6

Состав и метаболическая активность микробиоты пищеварительной системы у детей и подростков с ожирением

Ю.Г. Самойлова, О.А. Олейник, Е.В. Саган, И.Н. Ворожцова, Т.А. Филиппова, Н.С. Денисов, Д.А. Дьяков

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

В представленном обзоре обобщены данные современных отечественных и зарубежных исследований о количественном и качественном составе микробиоты кишечника в норме, о доминировании определенных бактерий в микробиоте кишечника детей с ожирением и о связи развития ожирения у детей с изменениями состава и метаболической активности микробиоты кишечника. Эти сведения представляют научный интерес с точки зрения поиска новых мишеней и схем консервативного воздействия с целью профилактики ожирения и его терапии через восстановление микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова:	ожирение у детей, микробиота, метаболическая активность, микробиом пищеварительной системы.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Саган Е.В., Ворожцова И.Н., Филиппова Т.А., Денисов Н.С., Дьяков Д.А. Состав и метаболическая активность микробиоты пищеварительной системы у детей и подростков с ожирением. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3): 38–46. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-38-46 .

Composition and metabolic activity of the gut microbiota in obese children and adolescents

Julia G. Samoilova, Oxana A. Oleynik, Elena V. Sagan, Irina N. Vorozhtsova, Tatyana A. Filippova, Nikita S. Denisov, Denis A. Dyakov

Siberian State Medical University,
2, Moscovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

This review summarizes the results from national and international studies regarding the quantitative and qualitative composition of intestinal microbiota in health and the dominance of certain bacteria in the intestinal microbiota of obese children. Moreover, we discuss the relationships between the development of obesity and the changes in the composition and metabolic activity of intestinal microbiota in children. These analyses are of scientific interest from the perspective of finding new targets and approaches to conservative management aimed at preventing and treating obesity through the restoration of intestinal microflora.

Олейник Оксана Алексеевна, e-mail: oleynikoa@mail.ru.

Keywords:	childhood obesity, microbiota, metabolic activity, digestive system microbiome.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Samoilova J.G., Oleynik O.A., Sagan E.V., Vorozhtsova I.N., Filippova T.A., Denisov N.S., Dyakov D.A. Composition and metabolic activity of the gut microbiota in obese children and adolescents. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3): 38–46. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-38-46 .

Введение

Рассмотрение проблемы ожирения вместе с оценкой состояния пищеварительной системы очевидно в силу того, что именно через желудочно-кишечный тракт нутриенты пищи включаются в метаболические процессы. С другой стороны, ожирение как хронический воспалительный процесс провоцирует развитие метаболических осложнений, влияющих на весь организм [1]. Иммунная система кишечника и его бактериальный состав, изменяющийся под влиянием нездорового питания, может представлять собой терапевтические мишени для коррекции [2]. Дисбиоз кишечника у взрослых, страдающих ожирением, по сравнению с лицами с нормальной массой тела при перекрестной оценке имеет существенные отличия. У детей такие данные только начинают накапливаться [3].

Состав микробиоты кишечника в норме

Кишечник человека в основном заселяют разнообразные группы аэробных, анаэробных, грамположительных и грамотрицательных бактерий, которые находятся в биопленке, состоящей из экзополисахаридно-муцинового матрикса и микроскопических грибов, вирусов. Распределяется микробиота как вертикально (от ротовой полости до нижних отделов толстой кишки), так и горизонтально (от просвета до различных слоев слизистой оболочки). Наибольшее количество микроорганизмов обнаруживается в просвете толстой кишки, что составляет примерно 2,5–3 кг численностью 10¹⁴. Кишечная микробиота в виде биопленки представляет собой сложную метаболическую систему симбиотического пищеварения, выполняющую многие взаимно полезные функции, обусловленные ее ферментативной активностью и способностью активировать реакции врожденного иммунитета.

Лауреат Нобелевской премии J. Lederberg предложил термин «микробиом» для обозначения всего генетического материала, содержащегося в микробиоте кишечника человека. Численность генов «микробиома» на 3 порядка выше, чем собственных генов организма человека (600 тыс. генов микробиоты против 25 тыс. функционирующего генома человека), что послужило основанием рассматривать совокупность всех микроорганизмов в качестве «суперорганизма», или «надорганизма».

В настоящее время остается спорным вопрос о количестве семейств, родов и видов микроорганизмов, составляющих микробиом человека. Основной состав микробиоты представлен филами Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria. Фила Firmicutes состоит из 15 родов: *Actinobacter*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Helibacterium*, *Heliospirillum*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Listeria*, *Micoplasma*, *Spiroplasma*, *Sporomusa*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*. Фила Bacteroidetes включает 7 родов: *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Chlorobium*, *Flavobacterium*, *Chlamidia*, *Prosthecoacter*, *Verrucomi-*

robium. Фила Actinobacteria представлена 7 родами: *Actinobacter*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Frankia*, *Micrococcus*, *Mycobacterium*, *Propionibacterium* [4]. При анализе данных, полученных путем анализа 13355 генов 16s-секвенированием РНК, было показано, что микробиота состоит из 395 филогенетически обособленных групп микроорганизмов, из которых 244 (6%) являются новыми. Причем из 244 80%, т. е. 195 групп, представлены ранее неизвестными микроорганизмами, не культивированными на питательных средах [5].

Согласно современным данным, выделяют три основные типа кишечной микробиоты: Prevotella-enterotype, Bacteroides-enterotype, Ruminococcus-enterotype. Выявлена взаимосвязь между численностью каждого таксона и характером питания людей. У вегетарианцев и сельских жителей часто встречается Prevotella-enterotype, типичный для сахаролитической (углеводной) диеты. Bacteroides-enterotype доминирует у населения, потребляющего животную пищу, обогащенную белками, аминокислотами, насыщенными жирными кислотами, типичную для любителей восточной кухни. Ruminococcus-enterotype характерен для лиц, употребляющих разнообразную пищу. Во всех энтеротипах среди всех индигенных микроорганизмов 30% составляют бактерии рода *Bacteroides*, при этом энтеротипы могут варьировать в зависимости от разнообразия пищевых продуктов [6].

Характеризуя нормальную микробиоту человека, пользуются терминами «облигатная микробиота» (резидентная, автохтонная, индигенная, основная) и «факультативная микробиота» (аллохтонная, транзиторная, добавочная, случайная). По характеру взаимоотношений с микроорганизмами дифференцируют патогенную и непатогенную микробиоту. Что касается нормального качественного и количественного состава микробиоты различных биотопов у детей, то он продолжает изучаться [4]. Имеются официальные данные по составу микробиоты толстого кишечника у здоровых людей разной возрастной категории (таблица).

Таблица. Качественный и количественный состав основной микрофлоры толстого кишечника у здоровых людей (КОЕ/г фекалий) [согласно ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»]

Table. Qualitative and quantitative composition of the gut microbiota in healthy people (CFU/g feces) [according to OST 91500.11.0004-2003 "Patient management protocol. Gut microbiota dysbiosis"]

Виды микроорганизмов Types of microorganisms	Возраст, лет Age, years		
	< 1	1–60	> 60
Бифидобактерии <i>Bifidobacteria</i>	10 ¹⁰ –10 ¹¹	10 ⁹ –10 ¹⁰	10 ⁸ –10 ⁹
Лактобактерии <i>Lactobacilli</i>	10 ⁶ –10 ⁷	10 ⁷ –10 ⁸	10 ⁶ –10 ⁷
Бактероиды <i>Bacteroids</i>	10 ⁷ –10 ⁸	10 ⁹ –10 ¹⁰	10 ¹⁰ –10 ¹¹

Окончание табл.
End of table

Виды микроорганизмов Types of microorganisms	Возраст, лет Age, years		
	< 1	1–60	> 60
Энтерококки <i>Enterococci</i>	10 ⁵ –10 ⁷	10 ⁵ –10 ⁸	10 ⁶ –10 ⁷
Фузобактерии <i>Fusobacteria</i>	< 10 ⁶	10 ⁸ –10 ⁹	10 ⁸ –10 ⁹
Эубактерии <i>Eubacteria</i>	10 ⁶ –10 ⁷	10 ⁹ –10 ¹⁰	10 ⁹ –10 ¹⁰
Пептострептококки <i>Peptostreptococcus</i>	< 10 ⁵	10 ⁹ –10 ¹⁰	10 ¹⁰
Клостридии <i>Clostridia</i>	≤ 10 ³	≤ 10 ⁵	≤ 10 ⁶
<i>E. coli</i> типичные <i>E. coli typical</i>	10 ⁷ –10 ⁸	10 ⁷ –10 ⁸	10 ⁷ –10 ⁸
<i>E. coli</i> лактозонегативные <i>E. coli lactose-negative</i>	< 10 ⁵	< 10 ⁵	< 10 ⁵
<i>E. coli</i> гемолитические <i>E. coli hemolytic</i>	0	0	0
Другие условно-патогенные энтеробактерии<*> Other opportunistic enterobacteria <*>	< 10 ⁴	< 10 ⁴	< 10 ⁴
Стафилококк золотистый <i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный) <i>Staphylococci</i> (saprophytic, epidermal)	≤ 10 ⁴	≤ 10 ⁴	≤ 10 ⁴
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i> <i>Candida</i> yeast-like fungi	≤ 10 ³	≤ 10 ⁴	≤ 10 ⁴
Неферментирующие бактерии <***> Non-fermenting bacteria<***>	≤ 10 ³	≤ 10 ⁴	≤ 10 ⁴

У детей, получающих грудное вскармливание, относительно стабильный кишечный микробиоценоз с преобладанием *Bifidobacterium* устанавливается к концу 1–2-й недели жизни (см. табл.). Однако для детей в современных условиях жизни характерно длительное формирование кишечной микробиоты (2–3 года), и у каждого ребенка этот процесс протекает индивидуально. Ввиду этого возникают затруднения при интерпретации микробиологических анализов, а именно гипердиагностика и необоснованная коррекция состава микробиоты кишечника у здоровых детей [4]. В связи с разнообразием состава микробиоты, высокой частотой выделения условно-патогенной микрофлоры (*Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Candida spp.*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium spp.*, *Serratia rubidaea*, *S. epidermalis*) у детей первых двух лет жизни нарушение микробиоценоза следует диагностировать и корректировать только в случаях наличия поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также заболеваний, которые могут быть ассоциированы с нарушением состава кишечной микробиоты и выделением некоторых бактерий (*Hafnia-Morganella-Providencia*), неферментирующих бактерий (*Pseudonas Acinetobacter* и др.) и плесневых грибов. Микробиологические показатели у здоровых детей раннего возраста, не соответствующие общепринятой возрастной норме состава кишечной микробиоты, не являются патологией, а отражают индивидуальный характер формирования кишечного микробиоценоза и не требуют коррекции [4].

Особенности состава микробиоты кишечника у детей с ожирением

В 2016–2017 гг. было проведено крупное популяционное исследование «Микробиота кишечника и масса тела у детей школьного возраста: когортное исследование KOALA», целью которого было изучение состава микробиоты кишечника у детей школьного возраста в сочетании с избыточным весом. Было обнаружено, что как новые, так и ранее идентифицированные бактериальные группы связаны с избыточным весом. Были получены следующие результаты: *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella oralis*, *Dialister* и некультурные клостридиалы II (UCII) составили 26,1% изменений в составе микробиоты. Несколько бактериальных групп (*Sutterella Wadsworthensis*, *Marvinbryantia formatexigens*, *Prevotella melanogenica*, *Pralis*, *Burkholderia*, некультивированные *Clostridiales* II и *Akkermansia*) были обратно связаны с избыточной массой тела, в то время как *Streptococcus bovis* был положительно связан с избыточным весом. Микробное разнообразие, а также отношение *Bacteroidetes* к *Firmicutes* не были статистически значимо связаны ни с одним из результатов [7].

В исследовании фекальной микробиоты, проведенном А. Ignacio и соавт., была отмечена положительная корреляция *B. fragilis* и *Lactobacillus spp.* с избыточной массой тела и отрицательная корреляция с *Bifidobacterium spp.* [8]. В исследовании, проведенном у китайских детей и подростков с ожирением, отмечалось увеличение *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в процессе снижения веса [9]. Исследование Х. Chen и соавт. с использованием секвенирования гена 16S рРНК показало уменьшение разнообразия кишечной микробиоты с увеличением массы тела. Группа с нормальной массой тела имела более высокую численность и биоразнообразие, чем группа с ожирением (в образцах фекалий группы с нормальным весом насчитывалось 55, а в группе с ожирением – 45 видов бактерий). Что касается типов, то микробиота кишечника в группе с ожирением имела более низкие пропорции *Bacteroidetes* (51,35%) по сравнению с группой с нормальным весом (55,48%). Между двумя группами наблюдения не было статистической разницы как в концентрации *Firmicutes*, так и в соотношении *Firmicutes/Bacteroidetes*. На уровне рода *Faecalibacterium*, *Phascolarctobacterium*, *Lachnospira*, *Megamonas* и *Haemophilus* были значительно более многочисленными в группе с ожирением, чем в группе с нормальной массой тела. Фекальная микробиота детей в группе с ожирением имела более низкие пропорции *Oscillospira* и *Dialister* по сравнению с группой с нормальной массой тела [10].

Исследование, проведенное в Нидерландах Н. Zhong, расширило наши знания о развитии кишечной микробиоты у детей старшего возраста. Ученые еще раз доказали, что именно события и образ жизни в дошкольный период влияют на состав кишечной микробиоты и метаболическую регуляцию в школьном возрасте. Они проанализировали микробиоту кишечника у взрослых и 281 ребенка школьного возраста и определили три энтеротипа, в которых преобладали роды *Bacteroides*, *Prevotella* и *Bifidobacterium* соответственно. Было в очередной раз доказано, что продолжительность грудного вскармливания в раннем возрасте и дошкольный диетический образ жизни коррелировали с составом и функциональными возможностями микробиоты кишечника у детей в школьном возрасте. Корреляция между дошкольным диетическим образом жизни и метаболическими фенотипами обнаружила

значимую зависимость от энтеротипа. Только у лиц с энтеротипами *Bacteroides* и *Prevotella* наблюдалась обратная корреляция между высоким потреблением клетчатки и низким уровнем инсулина в плазме. Напротив, у лиц с энтеротипом *Bifidobacterium* кишечная микробиота демонстрировала общее более низкое богатство микробных генов, альфа-разнообразие, функциональный потенциал для сложной ферментации углеводов, а также производства бутирата и сукцината (короткоцепочечные жирные кислоты). Высокое общее потребление жира и повышенные уровни свободных жирных кислот в плазме энтеротипа *Bifidobacterium* связаны с одновременным появлением *Streptococcus*. Полученные данные указывают на специфические для энтеротипа связи между метаболическими фенотипами хозяина и особенностями питания, подчеркивая важность стратификации на основе микробиома при изучении метаболических реакций на диеты [11].

Многие работ по изучению ожирения проводятся в Мексике, где проблема ожирения очень актуальна. Результаты исследования семей с низким уровнем дохода свидетельствуют о том, что в группах детей с недостаточным питанием и ожирением – более низкое бактериальное богатство и разнообразие, чем в группах с нормальным весом. Недоедающие дети имели значительно более высокие уровни бактерий типа *Firmicutes* и семейства *Lachnospiraceae*, чем дети с ожирением, в то время как тип *Proteobacteria* был чрезмерно представлен в группе с ожирением. Уровень *Lachnospiraceae* отрицательно коррелировал с потреблением энергии и положительно с уровнем лептина в сыворотке крови. Анализ выявил четкие таксономические профили для недоедающих и тучных детей [12].

Исследование А. Riva, проведенное на когорте детей в возрасте 6–16 лет, показало, что детское ожирение связано с измененной микробиотой кишечника, характеризующейся повышенным уровнем *Firmicutes* и низким уровнем *Bacteroidetes*. Корреляционный анализ показал, что кишечная микробиота детей с ожирением также имеет повышенную плотность корреляции и кластеризацию операционных таксономических единиц (OTU). Представители типа *Bacteroidetes* были в целом лучшими предикторами z-показателя избыточной массы тела и ожирения, чем *Firmicutes*, что, вероятно, связано с противоречивыми ответами OTU *Firmicutes*. Основные метаболиты, вырабатываемые кишечными бактериями, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), или англ. Short chain fatty acids (SCFA), были более высокой концентрации у детей с ожирением, что свидетельствует о повышенном использовании субстрата. Таким образом, нарушение кишечной микробиоты и повышенная активность ферментации могут быть связаны с этиологией детского ожирения, а именно, – с усилением тесной связи между микробиотой, SCFA и ожирением [13].

Дальнейший метаанализ показал, что единственным биомаркером, который в целом можно связать с ожирением, было разнообразие бактериальных видов [14]. Однако всех страдающих ожирением лиц нельзя отнести к какому-то определенному паттерну дисбиоза, в первую очередь, из-за высокой вариабельности микробиоты у разных людей и сложности метаболических фенотипов (ожирение с другими осложнениями и без них).

S. Rampelli охарактеризовал микробиоту фекалий 70 детей в двухточечном проспективном исследовании в течение четырехлетнего периода. Все дети имели нор-

мальный вес в начале этого исследования, но 36 из них набрали избыточный вес в динамике. Данные по микробиомам анализировали вместе с информацией о диете хозяев, физической активности и параметрах воспаления. Структуры кишечной микробиоты были разделены на отдельные группы, характеризовавшиеся биоразнообразием, которое коррелировало с маркерами воспаления и пищевыми привычками независимо от возраста, пола и массы тела. В совокупности полученные данные показывают, что связанное с привычкой к нездоровому питанию снижение разнообразия бактериальных видов обеспечивает сценарий, который благоприятствует чрезмерному росту количества *Proteobacteria* (энтеробактерий), предшествующему набору лишнего веса у детей в перспективе [15].

Новые данные о бактериях, которые вносят свой вклад в развитие ожирения и метаболического синдрома

Неалкогольная жировая болезнь печени (с англ. non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD), которая считается основной причиной хронической болезни печени у детей, часто может переходить в неалкогольный стеатогепатит (с англ. non-alcoholic steatohepatitis – NASH). Известно, что ожирение является одним из основных факторов риска, связанных с патогенезом (NAFLD), даже если конкретные механизмы еще не выяснены. В исследовании, проводимом L. Putignani и соавт., анализировалось распределение кишечных бифидобактерий и лактобацилл в кале детей с ожирением и нормальной массой тела. Дети с ожирением были разделены на четыре группы, сопоставимые по возрасту: с ожирением, с ожирением и NAFLD, с ожирением и NASH и группу контроля.

В метагеномных анализах наиболее часто встречаются три вида *Bifidobacterium* spp. (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium adolescentis*) и пять видов *Lactobacillus* spp. (*L. zeae*, *L. vaginalis*, *L. brevis*, *L. ruminis* и *L. mucosae*). *Lactobacillus* spp. увеличился у детей с NAFL, NASH или ожирением по сравнению с контролем. В частности, *L. mucosae* был значительно выше у тучных, с NAFL и NASH, чем у группы контроля. Напротив, *Bifidobacterium* spp. были более распространены в контроле, что указывает на защитную и полезную роль этих микроорганизмов при вышеупомянутых заболеваниях [16].

Мексиканское исследование показало связь высокой относительной распространенности *Lactobacillus reuteri* и потребления фруктозы с развитием ожирения и кардиометаболическими факторами риска у детей [17]. Высокое потребление фруктозы и *L. reuteri* были положительно связаны с избыточной массой тела. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, в которых требуется уточнить и понять, какие штаммы *L. reuteri* могут представлять опасность для метаболического здоровья детей. Кроме того, эти факторы, опосредованные ожирением, были положительно связаны с высокими концентрациями триглицеридов и инсулина и HOMA-IR (модель гомеостаза, оценка инсулинорезистентности) и отрицательно связаны с концентрацией HDL-C (липопротеин высокой плотности).

Метаболическая активность микробиоты

Наиболее важной характеристикой микробиоты представляется ее метаболическая активность. Основными источниками питания и энергии для микробиоты

кишечника являются неперевариваемые углеводы (НУ): пируват, резистентный крахмал, полисахариды, олигосахариды; важнейшими продуктами бактериального расщепления углеводов – короткоцепочечные жирные кислоты – SCFA, прежде всего уксусная (C2), пропионовая (C3) и масляная (C4). По данным продуктам метаболизма можно косвенно судить о метаболической активности микробиоты.

В исследовании R. Barczyńska были определены количество и пропорции доминантных родов *Bacteroides*, *Prevotella* (тип *Bacteroidetes*); *Clostridium*, *Lactobacillus* (phylum Firmicutes) и *Bifidobacterium* (phylum Actinobacteria) в кишечнике, содержание короткоцепочечных жирных кислот (SCFA) и жирных кислот с разветвленной цепью (BCFA) в кале 20 детей с ожирением и 20 детей с нормальной массой тела. У детей с ожирением в микробиоте стула преобладали штаммы, классифицируемые как Firmicutes (*Clostridium* и *Lactobacillus*). Концентрация SCFA в стуле детей с ожирением была ниже по сравнению со стулом детей с нормальным весом, однако эти различия были значительными только у детей с ожирением, а не у детей с избыточным весом [18].

Известно, что кишечная микробиота может по-разному ферментировать равные количества углеводов (CHO), косвенно это можно определить по уровню SCFA. Целью исследования, проведенного M. Goffredo [19], было проверить следующие гипотезы: 1) структура микробиоты кишечника связана с детским ожирением и распределением жира в организме; 2) концентрация циркулирующих в плазме крови SCFA, полученных из микробиоты, будет зависеть от типа распределения жира и будет предсказывать изменения индекса массы тела с течением времени у детей и подростков; 3) повышение уровня SCFA в сыворотке может быть связано с увеличением печеночного DNL (*de novo* lipogenesis); 4) кишечная флора тучной молодежи может обладать большей способностью ферментировать CHO, чем кишечная флора худых молодых людей. В ходе исследования была определена взаимосвязь кишечной микробиоты и SCFA с ожирением и распределением жира, а также выявлены потенциальные различия в способности кишечной микробиоты ферментировать равные количества углеводов (CHO) между стройной и тучной молодежью. Была проанализирована микробиота кишечника 84 молодых людей, у которых распределение жира в организме было измерено с помощью магнитно-резонансной томографии; *de novo* lipogenesis (DNL) количественно оценен путем приема дейтерированной воды; способность кишечной флоры ферментировать CHO установлена с помощью изучения степени окисления 13 C-фруктозы *in vitro*.

Была обнаружена значительная связь между отношением Firmicutes к Bacteroidetes и обилием Bacteroidetes и Actinobacteria с индексом массы тела, висцеральным и подкожным жиром. Ацетат плазмы, пропионат и бутират были связаны с индексом массы тела, висцеральным жиром, подкожным жиром и печеночными DNL. Более того, скорость ферментации CHO из кишечной флоры была выше у тучных, чем у худых. Эти данные показывают, что у молодых людей с ожирением состав кишечной флоры отличается от состава микробиоты худых людей, SCFA связаны с распределением жира в организме и DNL. Кроме того, кишечная микробиота тучной молодежи обладает более высокой способностью окислять CHO, чем кишечная флора людей с нормальным

весом [19]. Это исследование впервые показало, что у детей и подростков состав кишечной микробиоты связан с увеличением массы тела, степенью ожирения, распределением жира в организме и, что особенно важно, с накоплением эктопического жира (а именно внутрипеченочного жира). Данные свидетельствуют о том, что фенотип ожирения характеризуется в большей степени обилием нескольких отдельных сообществ кишечной микробиоты, чем наличием одного конкретного вида. В исследовании было выявлено несколько отдельных сообществ, связанных с ожирением, которые были обобщены и иерархически объединены в шесть разных групп, в которых [19]:

1) преобладали *Escherichia / Shigella* и *Clostridium*;

2) доминировала *Prevotella*, которая была обнаружена исключительно в группе с ожирением, с индексом массы тела более 95%. При этом в других исследованиях, напротив, имеются данные, что *Prevotella* ассоциируется с микробиотой людей, потребляющих продукты с высоким содержанием клетчатки [20, 21];

3) доминировала *Faecalibacterium*.

В других исследованиях сообщалось, что OTU *Faecalibacterium* менее распространены у лиц с ожирением [22, 23];

4) доминировали *Bifidobacterium* и *Blautia*.

В некоторых проведенных ранее исследованиях сообщалось, что *Bifidobacterium* spp. присутствовала в меньшем количестве у лиц с ожирением [24, 25];

5) доминировали *Faecalibacterium* и *Roseburia*;

6) преобладала *Akkermansia*, которая, как было показано в других исследованиях, способна разлагать слизь, выработанную хозяином; в экспериментах на мышах была доказана ее роль в предотвращении развития ожирения [26].

В исследовании было продемонстрировано, что кишечная микробиота у детей с ожирением обладала более высокой способностью ферментировать равное количество фруктозы, чем микробиота, присутствующая в кишечнике худых субъектов, и что связанная с ожирением кишечная микробиота значительно коррелировала с концентрацией SCFA в плазме крови, что согласуется с результатами исследований, проведенных на животных. Кроме того, в данном исследовании впервые на людях было доказано, что уровни SCFA в плазме крови (ацетат, пропионат и бутират) связаны с распределением жира в организме и липогенезом печени. В целом эти данные подтверждают новую концепцию, согласно которой дети и подростки с ожирением имеют более высокую относительную распространенность бактерий, способных к ферментации углеводов, чем худые дети. Это приводит к увеличению скорости биосинтеза SCFA, что обеспечивает дополнительный источник энергии для хозяина, который хранится в виде липидов или глюкозы.

В исследовании, проведенном D. Chierico и соавт., изучался состав кишечной микробиоты у подростков с ожирением и нормальным весом по сравнению со взрослыми. Кроме того, изучались специфические микроорганизмы и бактериальные метаболические пути, связанные с ожирением, с акцентом на возможные возрастные биомаркеры. В ходе исследования были определены специфические микробные биомаркеры у детей с ожирением – *Faecalibacterium prausnitzii*, *Actinomyces Parabacteroides*, *Rikenellaceae*, *Bacteroides caccae*, *Barnesiellaceae* и

Oscillospira у детей с нормальным весом. Выявлены различные метаболические профили, обозначенные путями KEGG (Киотская энциклопедия генов и геномов), в частности, биосинтез первичной желчной кислоты и стероидных кислот, метаболизм фруктозы, маннозы, галактозы, бутаноата и пентозофосфата и гликолиз/глюконеогенез были для большинства связаны с ожирением, в то время как биосинтез и метаболизм гликана, биосинтез вторичной желчной кислоты, метаболизм стероидного гормона и липоевой кислоты были характерны для подростков с нормальным весом. Это исследование выявило уникальные характеристики в отношении экологического разнообразия, состава и метаболических путей кишечной микробиоты у подростков и взрослых с ожирением по сравнению с подростками и взрослыми с нормальным весом [27].

Влияние микробиоты на энергетический обмен

Влияние микробиоты кишечника на энергетический метаболизм осуществляется за счет ее способности повышать возможности человека по метаболизации питательных веществ и получению калорий из рациона, а также регулировать абсорбцию сахаров и липидов и их отложение в периферических тканях [28]. Кишечные бактерии и продукты их метаболизма также участвуют в регуляции энтероэндокринной системы, например, посредством выработки короткоцепочечных жирных кислот, которые индуцируют синтез кишечных гормонов (например, GLP-1, PYY), которые в свою очередь по нейроэндокринным путям регулируют аппетит, потребление пищи и метаболизм глюкозы [29]. Кроме того, микробиота кишечника является основным регулятором кишечного барьера и иммунной системы, и изменения в ней причастны к связанному с ожирением неспецифическому воспалению и резистентности к инсулину [2, 30].

Нарушение барьерной функции кишечника при ожирении

Микробиота кишечника регулирует метаболизм и тесно связана с эпителиальными клетками кишечника. В эпителиальных клетках кишечника (МЭК) гистондеацетилаза 3 (HDAC3) интегрирует полученные от микробиоты сигналы для контроля гомеостаза кишечника. В исследовании на мышах с нарушением HDAC3, которых, как и мышей контрольной группы, помещали на стандартную диету или пищу с высоким содержанием жира (HFD, 60% ккал от жира), было обнаружено, что эпителиальный HDAC3 способствует развитию ожирения, вызванного диетой; бутират снижает активность HDAC3 в МЭК для предотвращения ожирения, вызванного диетой. Этим путем можно пользоваться, чтобы предотвратить или замедлить прогрессирование ожирения [31].

Нерациональное питание (с преобладанием большого количества жирной и высокоуглеводной пищи) вызывает нарушения барьерной функции слизистой оболочки кишечника, которые влияют на его проницаемость и благоприятствуют транслокации бактериальных компонентов, таких как бактериальный липополисахарид (ЛПС) и пептидогликан, или даже целых микроорганизмов, которые могут активировать механизмы врожденного иммунитета в метаболически активных органах. Дефект слизистой барьера кишечника обусловлен местным воспалением, которое было вызвано питанием, богатым

насыщенными жирами, и связанным с режимом питания дисбиозом, а также сопутствующими нарушениями в слизистом слое [32]. Например, продемонстрировано, что повышенные уровни ЛПС в плазме (известные как «метаболическая эндотоксемия») вызывают ожирение и метаболическую дисфункцию у животных моделей и связаны с повышенным индексом массы тела, питанием с высоким содержанием жира, постпрандиальным воспалением и риском возникновения сахарного диабета 2-го типа у людей. Это может быть связано с чрезмерным разрастанием грамотрицательных бактерий, таких как энтеробактерии, которые являются источником ЛПС при высокожировом питании. ЛПС могли активировать врожденный иммунитет в кишечнике и за его пределами и вызвать накопление в метаболических тканях воспалительных иммунных клеток, таких как макрофаги. Богатое насыщенными жирами питание может также усиливать рост других грамотрицательных бактерий, таких как *Bifidobacterium wadsworthia*, которые вырабатывают сульфид водорода, токсичный для энтероцитов метаболит, приводящий к повышению кишечной проницаемости, воспалению и метаболической дисфункции [33]. Сигналы кишечной микробиоты, поступающие в бета-клетки, необходимы для правильной транспортировки инсулина. Кишечный лизоцим (Lyz1) позволяет происходящим из бактерий пептидогликанам достигать бета-клеток поджелудочной железы гематогенным путем. В поджелудочной железе эти лиганды действуют на Nod1, позволяя ему взаимодействовать с его нижестоящим адаптером Rip2 и с небольшой GTPase Rab1, необходимой для созревания и клеточной локализации везикул инсулина и для оптимального выделения инсулина при стимуляции глюкозой. Высокожировая диета (ВЖД) может также повышать уровень пептидогликанов в крови. В зависимости от своего типа пептидогликаны могут действовать как лиганды Nod1 провоспалительных макрофагов жировой ткани или печени, что вызывает резистентность к инсулину, в то время как в бета-клетках поджелудочной железы возникают противоположные эффекты, возможно, по механизму обратной связи [34].

Дисрегуляция кишечных иммунокомпетентных клеток при ожирении

Подобно другим метаболическим органам, включая жировую ткань и печень, в кишечнике при ожирении наблюдается нарушение иммунного гомеостаза. При алиментарном ожирении различные субпопуляции врожденных и адаптивных иммунных клеток в кишечнике принимают провоспалительный фенотип, который вначале демонстрируется разрастанием провоспалительных макрофагов и цитокинов (IFN γ). Одновременно происходит снижение доли Th17 и Th22, вырабатывающих IL-22, которые принимают участие в защите хозяина, регенерации/восстановлении тканей, поддержании целостности кишечного эпителия и гомеостазе комменсальных организмов [2, 3]. IL-22 может участвовать в поддержании иммунитета слизистой оболочки при ожирении, а также в регуляции прибавки в весе и гомеостаза глюкозы [35]. Благоприятные эффекты IL-22 включают изменения проницаемости кишечника, снижение LPS (липополисахаридов) в сыворотке и улучшение метаболизма в печени и жировой ткани, что позволяет предположить, что IL-22 может играть важную роль в регуляции системного метаболического заболевания.

Впервые в исследовании Y.C. Orbe-Orihuela и соавт. было показано, что дети с ожирением имели высокую относительную распространенность *Firmicutes*, что коррелировало с повышением уровня TNF α [36]. Некоторые из этих изменений устраняются при обеднении микробиоты (например, при терапии антибиотиками) или введении особых бифидобактерий, которые также подавляют вызванный питанием кишечный дисбиоз при ожирении, что подтверждает причинную роль микробиоты кишечника в метаболическом воспалении. Кроме того, кишечные иммунные клетки, продуцирующие IgA $^+$ при вызванном ВЖД ожирении, действуют в слизистой как медиаторы регуляции глюкозы по всему организму. ВЖД снижает число IgA $^+$ иммунных клеток и секреторных IgA. Снижение IgA могло добавить еще один уровень дестабилизации в бактериальное сообщество к уже вызванному ВЖД, что связано с увеличением кишечной проницаемости и воспалением жировой ткани [37].

Заключение

В последнее время появляется все больше исследований, в которых показана связь изменения микробиома пищеварительной системы и развития ожирения. Однако связь с доминированием какого-либо бактериального агента не установлена, и рекомендовано выделение энтеротипов по доминированию определенных бактерий. Наиболее важное значение приобретает метаболическая активность микробиоты, ее изменчивость при нерациональном питании, связь с энергетическим обменом через энтероэндокринную систему.

Таким образом, дальнейшее изучение состава и метаболической активности микробиоты у детей с избыточной массой тела и ожирением на всем протяжении желудочно-кишечного тракта остается перспективным направлением для понимания патогенеза ожирения, разработки новых научно обоснованных подходов к диагностике и лечению данного состояния.

Литература / References

- Sanz Y., Moya-Pérez A. Microbiota, inflammation and obesity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;817:291–317. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_14.
- Winer D.A., Luck H., Tsai S., Winer S. The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metab.* 2016;23(3):413–426. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.01.003.
- Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Саган Е.В., Денисов Н.С., Ворожцова И.Н., Кудлай Д.А. и др. Микробиота и метаболическое программирование ожирения у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(1):209–216.
- Samoilova Y.G., Oleynik O.A., Sagan E.V., Denisov N.S., Vorozhtsova I.N., Kudlay D.A. et al. Microbiota and metabolic programming of obesity in children. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2020;99(1):209–216 (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-209-216.
- Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018:336.
- Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Nikolaev I.V. Microdisbiosis and endogenous infections: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2018:336 (In Russ.).
- Bernhardt H., Knoke M. Recent studies on the microbial ecology of the upper gastrointestinal tract. *Infection.* 1989;17(4):259–263. DOI: 10.1007/bf01639536.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174–180. DOI: 10.1038/nature09944.
- Mbakwa C.A., Hermes G.D., Penders J., Savelkoul P.H., Thijs C., Dagnelie P.C. et al. Gut Microbiota and Body Weight in School-Aged Children: The KOALA Birth Cohort Study. *Obesity (Silver Spring).* 2018;26(11):1767–1776. DOI: 10.1002/oby.22320.
- Ignacio A., Fernandes M.R., Rodrigues V.A., Groppo F.C., Cardoso A.L., Avila-Campos M.J. et al. Correlation between body mass index and faecal microbiota from children. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22(3):258.e1–8. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.031.
- Hou Y.P., He Q.Q., Ouyang H.M., Peng H.S., Wang Q., Li J. et al. Human gut microbiota associated with obesity in chinese children and adolescents. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:7585989. DOI: 10.1155/2017/7585989.
- Chen X., Sun H., Jiang F., Shen Y., Li X., Hu X. et al. Alteration of the gut microbiota associated with childhood obesity by 16S rRNA gene sequencing. *Peer J.* 2020;8:e8317. DOI: 10.7717/peerj.8317.
- Zhong H., Penders J., Shi Z., Ren H., Cai K., Fang C. et al. Impact of early events and lifestyle on the gut microbiota and metabolic phenotypes in young school-age children. *Microbiome.* 2019;7(1):2. DOI: 10.1186/s40168-018-0608-z.
- Méndez-Salazar E.O., Ortiz-López M.G., Granados-Silvestre M.L., Palacios-González B., Menjivar M. Altered gut microbiota and compositional changes in firmicutes and proteobacteria in Mexican undernourished and obese children. *Front. Microbiol.* 2018;9:2494. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02494.
- Riva A., Borgo F., Lassandro C., Verduci E., Morace G., Borghi E. et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ. Microbiol.* 2017;19(1):95–105. DOI: 10.1111/1462-2920.13463.
- Sze M.A., Schloss P.D. Looking for a signal in the noise: Revisiting obesity and the microbiome. *mBio.* 2016;7(4):e01018–6. DOI: 10.1128/mBio.01018-16.
- Rampelli S., Guenther K., Turroni S., Wolters M., Veidebaum T., Kourides Y. et al. Pre-obese children's dysbiotic gut microbiome and unhealthy diets may predict the development of obesity. *Commun. Biol.* 2018;1:222. DOI: 10.1038/s42003-018-0221-5.
- Nobili V., Putignani L., Mosca A., Chierico F.D., Vernocchi P., Alisi A. et al. Bifidobacteria and lactobacilli in the gut microbiome of children with non-alcoholic fatty liver disease: Which strains act as health players? *Arch. Med. Sci.* 2018;14(1):81–87. DOI: 10.5114/aoms.2016.62150.
- Huerta-Avila E.E., Ramírez-Silva I., Torres-Sánchez L.E., Díaz-Benítez C.E., Orbe-Orihuela Y.C., Lagunas-Martínez A. et al. High relative abundance of lactobacillus reuteri and fructose intake are associated with adiposity and cardiometabolic risk factors in children from Mexico city. *Nutrients.* 2019;11(6):1207. DOI: 10.3390/nu11061207.
- Barczyńska R., Litwin M., Sliżewska K., Szalecki M., Berdowska A., Bandurska K. et al. Bacterial microbiota and fatty acids in the faeces of overweight and obese children. *Pol. J. Microbiol.* 2018;67(3):339–345. DOI: 10.21307/pjm-2018-041.
- Goffredo M., Mass K., Parks E.J., Wagner D.A., McClure E.A., Graf J. et al. Role of gut microbiota and short chain fatty acids in modulating energy harvest and fat partitioning in youth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(11):4367–4376. DOI: 10.1210/jc.2016-1797.
- De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;107(33):14691–14696. DOI: 10.1073/pnas.1005963107.
- Ou J., Carbonero F., Zoetendal E.G., DeLany J.P., Wang M., Newton K. et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;98(1):111–120. DOI: 10.3945/ajcn.112.056689.
- Furet J.P., Kong L.C., Tap J., Poitou C., Basdevant A., Bouillot J.-L. et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010;59(12):3049–3057. DOI: 10.2337/db10-0253.
- Verdam F.J., Fuentes S., de Jonge C., Zoetendal E.R.G., Erbil R., Willem Greve J. et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity.* 2013;21(12):E607–E615. DOI: 10.1002/oby.20466.
- Million M., Angelakis E., Paul M., Armougoum F., Leibovici L., Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. *Microb. Pathog.* 2012;53(2):100–108. DOI: 10.1016/j.micpath.2012.05.007.
- Schwartz A., Taras D., Schafer K., Beijer S., Bos N.A., Donus C. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity.* 2010;18(1):190–195. DOI: 10.1038/oby.2009.167.

26. Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J.P., Druart C., Bindels L.B. et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013;110(22):9066–9071. DOI: 10.1073/pnas.1219451110.
27. Del Chierico F., Abbatini F., Russo A., Quagliariello A., Reddel S., Capoccia D. et al. Gut microbiota markers in obese adolescent and adult patients: Age-dependent differential patterns. *Front. Microbiol.* 2018;9:1210. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01210.
28. Sonnenburg J.L., Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56–64. DOI:10.1038/nature18846.
29. Mulders R.J., de Git K.C.G., Schéle E., Dickson S.L., Sanz Y., Adan R.A. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems. *Obes. Rev.* 2018;19(4):435–451. DOI: 10.1111/obr.12661.
30. Sanz Y., Moya-Pérez A. Microbiota, inflammation and obesity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;817:291–317. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_14.
31. Whitt J., Woo V., Lee P., Moncivaiz J., Haberman Y., Denson L. et al. Disruption of epithelial HDAC3 in intestine prevents diet-induced obesity in mice. *Gastroenterology*. 2018;155(2):501–513. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.017.
32. Schroeder B.O., Birchenough G.M., Ståhlman M., Arike L., Johanson M.E., Hansson G.C. et al. Bifidobacteria or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration. *Cell Host Microbe*. 2018;23(1):27–40.e7. DOI: 10.1016/j.chom.2017.11.004.
33. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559–563. DOI: 10.1038/nature12820.
34. Stojanović O., Trajkovski M. Microbiota guides insulin trafficking in beta cells. *Cell Res*. 2019;29(8):603–604. DOI: 10.1038/s41422-019-0200-5.
35. Everard A., Geurts L., Caesar R., Van Hul M., Matamoros S., Duparc T. et al. Intestinal epithelial MyD88 is a sensor switching host metabolism towards obesity according to nutritional status. *Nat. Commun.* 2014;5:5648. DOI: 10.1038/ncomms6648.
36. Orbe-Orihuela Y.C., Lagunas-Martínez A., Bahena-Román M., Madrid-Marina V., Torres-Poveda K., Flores-Alfaro E. et al. High relative abundance of firmicutes and increased TNF α levels correlate with obesity in children. *Salud. Pública Mex.* 2018;60(1):5–11. DOI: 10.21149/8133.
37. Luck H., Khan S., Kim J.H., Copeland J.K., Revelo X.S., Tsai S. et al. Gut-associated IgA+ immune cells regulate obesity-related insulin resistance. *Nat. Commun.* 2019;10(1):3650. DOI: 10.1038/s41467-019-11370-y.

Информация о вкладе авторов

Самойлова Ю.Г. – формулирование идеи, объема и содержания литературного обзора, организация доступности литературных источников, проверка и правка рабочей версии литературного обзора.

Олейник О.А. – редактирование первоначального варианта статьи, оформление аннотации, экспертиза списка литературы, разработка заключения.

Саган Е.В. – сбор источников информации, изложение основного содержания, написание рабочей версии статьи.

Ворожцова И.Н. – редактирование первоначального варианта статьи, проверка правил цитирования и оформления ссылок на источники.

Филиппова Т.А. – сбор источников информации, систематизация материала, написание одного из разделов литературного обзора.

Денисов Н.С. – оформление статьи согласно требованиям редакции, перевод требуемых разделов на английский язык, подготовка к направлению в печать.

Дьяков Д.А. – сбор источников информации, перевод требуемых разделов на английский язык.

Information on author contributions

Samoilova J.G. – development of the concept, scope, and content of literature review; organization of access to literature sources; verification and revision of the working version of the manuscript.

Oleynik O.A. – revision of the original version of the manuscript; writing the abstract; expert evaluation of the reference list; development of conclusion.

Sagan E.V. – accumulation of information sources; conceptualization; writing the working version of the manuscript.

Vorozhtsova I.N. – revision of the original version of the manuscript; verification of appropriate referencing of literature sources; formatting citations and reference list.

Filippova T.A. – accumulation of information sources; data systematization; writing on section of the literature review.

Denisov N.S. – formatting the manuscript according to the publisher's requirements; translation of the required sections into English language; preparation of the manuscript for publication.

Dyakov D.A. – accumulation of information sources; translation of the required sections into English language.

Сведения об авторах

Самойлова Юлия Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, заведующий кафедрой детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Центра клинических исследований, Главный специалист Департамента здравоохранения Томской области по медицинской профилактике. ORCID 0000-0002-2667-4842.

E-mail: samoilova_y@inbox.ru.

Олейник Оксана Алексеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, эксперт Центра клинических исследований, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2915-384X.

E-mail: oleynikoa@mail.ru.

Саган Елена Викторовна, ассистент, кафедра детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5434-4429.

E-mail: saghan1982@mail.ru.

Ворожцова Ирина Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1610-0896.

E-mail: abv@mail.tomsknet.ru.

Information about the authors

Julia G. Samoilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Endocrinology and Diabetology, Head of the Department of Children's Diseases, Head of Clinical Research Center, Siberian State Medical University; Leading Specialist for Prevention, Department of Healthcare of the Tomsk Region Administration. ORCID 0000-0002-2667-4842.

E-mail: samoilova_y@inbox.ru.

Oxana A. Oleynik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-2915-384X.

E-mail: oleynikoa@mail.ru.

Elena V. Sagan, Assistant Professor, Department of Children's Diseases, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-5434-4429.

E-mail: saghan1982@mail.ru.

Irina N. Vorozhtsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-1610-0896.

E-mail: abv@mail.tomsknet.ru.

Tatyana A. Filippova, Assistant Professor, Department of Children's Diseases, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-6423-7187.

E-mail: fta82@mail.ru.

Филиппова Татьяна Александровна, ассистент, кафедра детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6423-7187.

E-mail: fta82@mail.ru.

Денисов Никита Сергеевич, студент, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1025-1674.

E-mail: denisov.ssmu@gmail.com.

Дьяков Денис Александрович, ассистент, кафедра общей биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8667-9306.

E-mail: den66431511@yandex.ru.

 **Олейник Оксана Алексеевна**, e-mail: oleynikoa@mail.ru.

Nikita S. Denisov, Medical Student, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-1025-1674.

Email: denisov.ssmu@gmail.com.

Denis A. Dyakov, Assistant Professor, Department of General Biochemistry and Molecular Biology with Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-8667-9306.

E-mail: den66431511@yandex.ru.

 **Oxana A. Oleynik**, e-mail: oleynikoa@mail.ru.

Received June 29, 2020

Поступила 29.06.2020