

Сравнительный анализ микробиома кишечника у детей с ожирением и нормальной массой тела

О.П. Ковтун¹, М.А. Устюжанина¹, С.И. Солодушкин², Е.С. Ворошилина¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Современные исследования указывают на значительное влияние кишечной микробиоты на развитие и поддержание ожирения у детей. Анализ взаимосвязей между микробным составом кишечника и ожирением требует применения высокоточных современных методов обработки данных, в том числе технологий искусственного интеллекта.

Цель — охарактеризовать особенности таксономической структуры кишечной микробиоты у детей 6–9 лет с ожирением по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела и оценить ассоциации ключевых таксонов с показателем SDS индекса массы тела (ИМТ).

Материалы и методы. В исследование включены 203 ребенка, в том числе 154 с ожирением и 49 с нормальной массой тела. Микробный состав толстой кишки исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (набор «ЭНТЕРОФЛОР Дети»). Биостатистический анализ включал расчет индексов альфа- и бета-разнообразия (Шеннона, Симпсона, Брея–Кертиса), ANOSIM (Analysis of Similarities — анализ сходств), PCA (Principal Coordinate Analysis — анализ главных координат) и алгоритм «Случайный лес». Ассоциации между таксонами и индексом массы тела (SDS ИМТ) проверяли с использованием корреляционного анализа (Спирмена и Пирсона).

Результаты. Альфа-разнообразие микробиоты у детей с ожирением и контрольной группы не имело статистических значимых различий ($p=0,288$ для индекса Шеннона; $p=0,411$ для индекса Симпсона). Однако анализ бета-разнообразия с использованием метрики Брея–Кертиса и метода ANOSIM установил достоверные различия в таксономической структуре микробных сообществ между группами (коэффициент $R=0,138$, $p=0,002$).

С помощью алгоритма «Случайный лес» установлено девять значимых микробиомных биомаркеров, ассоциированных с этим заболеванием: *Prevotella* spp., *Enterobacterales*, а также группа *Dialister*, *Allisonella*, *Megasphaera* и *Veillonella* положительно коррелировали с ожирением, а *Akkermansia muciniphila* и *Candida* spp. демонстрировали отрицательные ассоциации. Чувствительность модели составила 100%, специфичность — 81,25%.

Выводы. У детей 6–9 лет с ожирением микробиота характеризуется структурными перестройками при сохранении уровня альфа-разнообразия. Ключевыми микробиомными маркерами ожирения являются *Prevotella* spp., *Enterobacterales* и группа *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella*, тогда как *Akkermansia muciniphila* и *Candida* spp. имеют протективные ассоциации. Применение методов машинного обучения подтвердило информативность выявленных таксонов и их значимость для ранней диагностики и прогноза ожирения у детей.

Ключевые слова: кишечная микробиота, детское ожирение, искусственный интеллект, машинное обучение, Случайный лес, биомаркеры

Как цитировать

Ковтун О.П., Устюжанина М.А., Солодушкин С.И., Ворошилина Е.С. Сравнительный анализ микробиома кишечника у детей с ожирением и нормальной массой тела. *Педиатр*. 2025;16(6):37–47. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.31.79.004>.

Comparative analysis of the gut microbiome in children with obesity and normal weight

Olga P. Kovtun¹, Margarita A. Ustiuzhanina¹, Svyatoslav I. Solodushkin², Ekaterina S. Voroshilina¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

ABSTRACT

Background. Current research indicates a significant influence of gut microbiota on the development and maintenance of obesity in children. Analyzing the relationships between gut microbial composition and obesity requires the application of high-precision modern methods of data processing, including artificial intelligence technologies.

Aim. To characterize the taxonomic structure of the gut microbiota in children aged 6–9 years with obesity compared to peers with normal body weight and to assess the associations of key taxa with SDS body mass index (BMI).

Materials and methods. 203 children, including 154 with obesity and 49 with normal body weight, were included in the study. The microbial composition of the large intestine was investigated by real-time polymerase chain reaction (PCR) (ENTEROFLORE Children kit). Biostatistical analysis included calculation of alpha- and beta-diversity indices (Shannon, Simpson, Bray–Curtis), ANOSIM (Analysis of Similarities), PCA (Principal Coordinate Analysis) and the Random Forest algorithm. Associations between taxa and body mass index (SDS BMI) were tested using correlation analysis (Spearman and Pearson).

Results. Alpha diversity of microbiota in obese children and controls had no statistically significant differences ($p=0.288$ for Shannon index; $p=0.411$ for Simpson index). However, beta diversity analysis using the Bray–Curtis metric and ANOSIM method established significant differences in the taxonomic structure of microbial communities between the groups (R coefficient = 0.138, $p=0.002$).

Using the “Random Forest” algorithm, nine significant microbiome biomarkers associated with the disease were identified: *Prevotella* spp., *Enterobacterales*, and the *Dialister* group, *Allisonella*, *Megasphaera*, and *Veillonella* were positively correlated with obesity, while *Akkermansia muciniphila* and *Candida* spp. showed negative associations. The sensitivity of the model was 100%, specificity — 81,25%.

Conclusions. In children aged 6–9 years with obesity, the gut microbiota is characterized by structural alterations while maintaining alpha diversity. The key microbiome markers of obesity are *Prevotella* spp., *Enterobacterales*, and the group *Dialister* + *Allisonella* + *Megasphaera* + *Veillonella*, whereas *Akkermansia muciniphila* and *Candida* spp. show protective associations. The use of machine learning methods confirmed the informativeness of these taxa and their significance for early diagnosis and prognosis of childhood obesity.

Keywords: intestinal microbiota, childhood obesity, artificial intelligence, machine learning, Random Forest, biomarkers

To cite this article

Kovtun O.P., Ustiuzhanina M.A., Solodushkin S.I., Voroshilina E.S. Comparative analysis of the gut microbiome in children with obesity and normal weight. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(6):37–47. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.31.79.004>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ожирение в детской популяции оказывает значительное влияние на здоровье и качество жизни детей. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число детей с избыточной массой тела и ожирением возросло более чем в три раза за последние 40 лет [1]. Ожирение в детском возрасте ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, инсулинорезистентности и других эндокринных нарушений во взрослом возрасте [2].

Кишечная микробиота участвует в поддержании метаболического гомеостаза организма, регулируя процессы пищеварения, иммунного ответа и энергетического обмена. Имеются данные [3], показывающие, что изменения в составе микробиоты у детей могут быть связаны с развитием ожирения посредством механизмов метаболической дисфункции и хронического воспаления. В частности, было выявлено, что у детей дошкольного возраста с избыточной массой тела и ожирением отмечается повышение содержания представителей семейства *Enterobacteriaceae* и снижение уровней *Akkermansia muciniphila*-подобных бактерий и *Desulfovibrio*, по сравнению с детьми с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [4]. Указанные изменения микробиоты ассоциированы с нарушением метаболической функции кишечного микробиома и потенциальным снижением защитных свойств слизистого барьера. Полученные данные подтверждают влияние состава кишечной микробиоты на метаболические процессы у детей, отличающиеся от описанных у взрослых популяций и требующие дальнейшего изучения.

Исследование микробиоты детей 6–9 лет с ожирением в сравнении с подростками является важным направлением, поскольку возрастные изменения, особенности питания и гормонального фона могут существенно влиять на состав микробиоты и патогенез ожирения. Например, исследование, проведенное в Самарском государственном медицинском университете (2024), показало значительные различия в составе микробиоты у детей разного возраста [5]. Учитывая возрастные различия, важно разрабатывать целевые профилактические и терапевтические стратегии, направленные на контроль микробного состава кишечника на ранних этапах развития ожирения.

Взаимосвязи между составом микробиоты и ожирением зачастую нелинейны и многофакторны. Применение традиционных методов статистического анализа не всегда позволяет выявить сложные паттерны взаимодействий между различными представителями микробиоты. В связи с этим особую актуальность приобретает использование методов машинного обучения, таких как алгоритм «Случайный лес», которые способны учитывать как линейные, так и нелинейные связи между переменными [3]. Эти подходы позволяют более точно идентифицировать микробиомные биомаркеры как предикторы развития ожирения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель — охарактеризовать особенности таксономической структуры кишечной микробиоты у детей 6–9 лет с ожирением по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела и оценить ассоциации ключевых таксонов с показателем SDS ИМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены дети 6–9 лет с ожирением ($n=154$, SDS ИМТ $>2,0$ по стандартам ВОЗ 2009 года) и дети с нормальной массой тела ($n=49$, $-1 < \text{SDS ИМТ} < 1$), не принимавшие антибиотики и пробиотики в течение трех месяцев перед его началом. Набор клинического материала осуществляли в Государственном автономном учреждении здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 11» в Екатеринбурге с января 2023 года по июнь 2024 года.

Законные представители детей подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Для оценки качественного и количественного состава микробиоты толстой кишки исследовали образцы кала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с помощью набора реагентов «ЭНТЕРОФЛОР Дети» и детектирующего амплификатора ДТ Прайм (ООО «ДНК-Технология») согласно инструкции производителя.

Описательные статистики приводились в формате среднее [нижняя граница; правая граница] 95% доверительного интервала.

Критерии включения. В основную группу включены дети 6–9 лет, родившиеся доношенными, с диагнозом экзогенно-конституционального ожирения, установленным в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России (SDS ИМТ $>2,0$ по нормам ВОЗ, 2009). В контрольную группу включены условно здоровые дети с нормальными значениями SDS ИМТ ($-1 < \text{SDS ИМТ} < +1$).

Критерии невключения:

- 1) вторичные формы ожирения (гипоталамическое, синдромальное, нейроэндокринное, моногенное);
- 2) диагностированные эндокринные заболевания (сахарный диабет 1-го типа, гипотиреоз и др.);
- 3) прием антибиотиков, пробиотиков или системных гормональных препаратов в течение последних трех месяцев;
- 4) аллергия на компоненты исследуемого продукта (в подгруппах, где он применялся);
- 5) участие в других клинических исследованиях;
- 6) отказ от участия или отзыв ранее подписанного согласия.

Критерии исключения:

- 1) развитие серьезных нежелательных явлений в процессе наблюдения, требующих отмены участия;
- 2) выявление несоответствия критериям включения после начала исследования (например, скрытое эндокринное заболевание, неучтенный прием антибиотиков);
- 3) несоблюдение протокола исследования или невозможность проведения полного обследования.

Обработка данных

Альфа-разнообразие микробиоты оценивали с использованием индексов Шеннона и Симпсона, отражающих распределение видов внутри каждого образца. На предварительном этапе данные были нормализованы, после чего рассчитывали энтропию — меру неопределенности видового состава, характеризующую степень микробного разнообразия.

Анализ данных проводили с применением языка программирования Python и библиотек: Pandas (обработка таблиц и структурированных данных), NumPy (вычисления с массивами и матрицами), Matplotlib и Seaborn (визуализация).

Сравнение независимых групп выполняли с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни, что позволило определить статистическую значимость различий в уровне альфа-разнообразия. Бета-разнообразие оценивали на основе метрики Брея–Кертиса. Для статистического подтверждения различий между группами был применен анализ сходств (ANOSIM, Analysis of Similarities). Снижение размерности многомерных данных для их дальнейшей визуализации осуществляли методом анализа главных координат (PCA, Principal Coordinate Analysis). Расчеты по метрике Брея–Кертиса и анализ главных компонент (PCA) выполнены в среде Python с использованием библиотеки scikit-bio.

Задачу бинарной классификации («есть ожирение» и «нет ожирения») решали с помощью алгоритма «Случайный лес» (Random Forest). Оценку важности признаков (feature importance) осуществляли с помощью перестановочных тестов (Permutation tests).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика детей

В исследование вошли 154 ребенка в возрасте от 6 до 9 лет с ожирением и 49 детей с нормальной массой тела, не имеющих хронических заболеваний и не принимавших пробиотиков или антибактериальные препараты в течение трех

месяцев и более. Информация о характеристиках групп представлена в таблице 1.

Разнообразие микробиома кишечника среди групп

Для анализа альфа-разнообразия микробиоты кишечника использовались индексы Шеннона и Симпсона, позволяющие количественно охарактеризовать богатство (общее число различных таксонов) и равномерность распределения видов в микробных сообществах. Индекс Шеннона отражает как число таксонов, так и степень их равномерного распределения, тогда как индекс Симпсона в большей степени чувствителен к доминирующим видам.

Сравнительный анализ, выполненный с использованием критерия Манна–Уитни, не выявил статистически значимых различий в уровнях альфа-разнообразия между детьми с ожирением и контрольной группой: $p=0,288$ для индекса Шеннона и $p=0,411$ для индекса Симпсона. Эти результаты указывают на сопоставимое видовое разнообразие и схожую структуру микробных сообществ внутри каждой группы, несмотря на различия в массе тела (рис. 1).

Анализ бета-разнообразия с использованием метрики Брея–Кертиса и метода ANOSIM выявил статистически

Таблица 1. Сравнение групп пациентов по исходным характеристикам

Table 1. Comparison of patient groups by baseline characteristics

Характеристики пациентов / Patient characteristics	Основная группа / Main group (n=154)	Группа контроля / Control group (n=49)	p
Мужской пол / Male gender, n (%)	90 (59,1%)	24 (48,97%)	0,513
Возраст, годы / Age, years	7,36 [7,02–7,69]	7,59 [7,31–7,69]	0,056
SDS IMT / SDS BMI	2,78 [2,26–3,40]	0,30 [0,05–0,72]	0,000

* Статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

* $p < 0,05$, statistically significant.

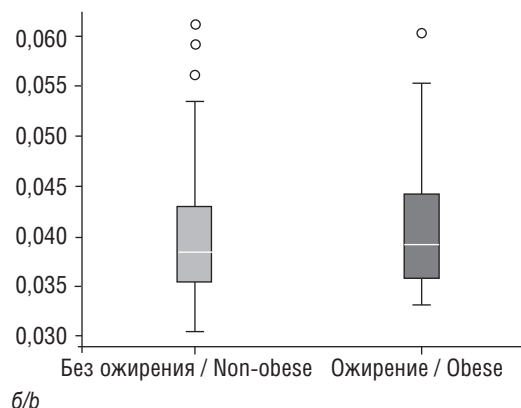
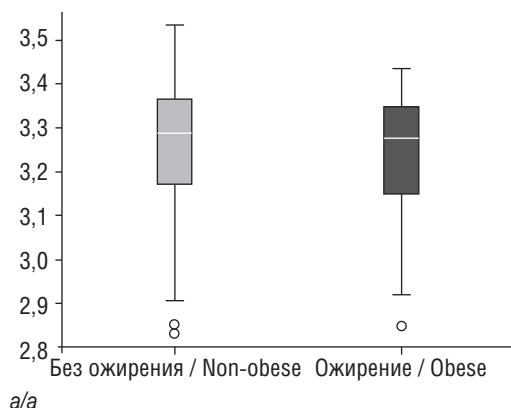


Рис. 1. Альфа-разнообразие кишечной микробиоты у детей с ожирением и без него: а — индекс Шеннона ($p=0,288$), без единиц измерения; б — индекс Симпсона, без единиц измерения ($p=0,411$)

Fig. 1. Alpha diversity of the gut microbiota in children with and without obesity: a — Shannon index, no units ($p=0,288$); b — Simpson index, no units ($p=0,411$)

значимые различия в структуре микробиоты между группами ($R=0,138$, $p=0,002$). Значение коэффициента R отражает степень разделения между группами: полученный результат указывает на умеренно выраженное, но достоверное отличие микробных сообществ у детей с ожирением по сравнению с контрольной группой.

Для визуализации различий применен метод PCA, отображающий микробные профили в двумерном пространстве. Каждая точка на графике соответствует индивидуальному образцу, расстояние между точками — степени различия микробиоты. На рисунке 2 желтая область соответствует группе детей с ожирением, синяя — контрольной группе с нормальной массой тела. Частичное перекрытие кластеров при их визуальной дифференциации подтверждает статистически достоверные выводы.

Идентификация микробиомных биомаркеров ожирения с помощью алгоритма «Случайный лес»

Чтобы выяснить, связаны ли определенные таксоны микробиоты с развитием ожирения, был применен алгоритм «Случайный лес» (далее — Алгоритм) для выявления потенциальных микробиомных маркеров этого заболевания. Данный метод позволяет учитывать как линейные, так и нелинейные связи между переменными.

Модель обучалась на двух типах целевых переменных: бинарной (наличие или отсутствие ожирения) и количественной (индекс массы тела в стандартных отклонениях — SDS IMT), что позволило одновременно оценить таксоны как возможные диагностические и прогностические биомаркеры.

Анализ важности признаков проводился методом перестановок, при котором оценивали снижение средней точности модели (Mean Accuracy Decrease) при исключении каждого признака. Различие в профилях важности между задачами классификации (ожирение: да/нет) и регрессии (SDS IMT) обусловлено спецификой целевых переменных:

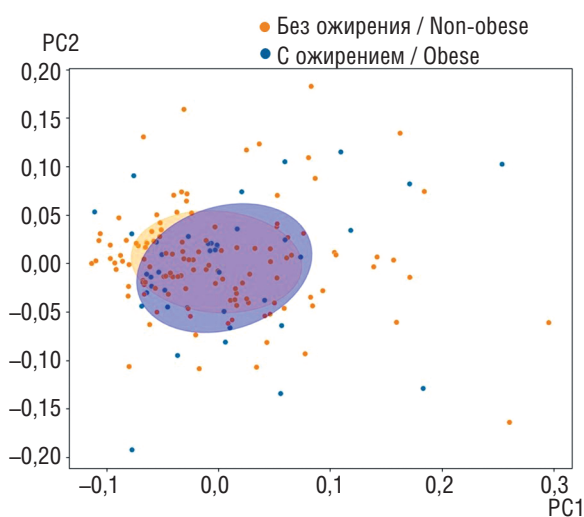


Рис. 2. График главных координат для расстояния Брея–Кертиса
Fig. 2. Graph of the main coordinates for the Bray–Curtis distance

в первом случае модель выявляет таксоны, наиболее четко разделяющие группы, во втором — таксоны, демонстрирующие стабильную ассоциацию с уровнем ИМТ, включая как линейные, так и нелинейные зависимости.

Совокупный анализ позволил установить перечень ключевых микробных биомаркеров, значимых для наличия ожирения. На рисунке 3 отображены таксоны, наиболее важные для классификации наличия ожирения, а на рис. 4 — предикторы, ассоциированные с величиной SDS IMT. Наивысшую прогностическую важность продемонстрировали *Candida* spp. и объединенная группа *Dialister*, *Allisonella*, *Megasphaera*, *Veillonella*. Перекрывающиеся доверительные интервалы указывают на отсутствие статистически значимых различий между этими таксонами. Исключение любого из них из модели снижает ее точность приблизительно на 10%, что подчеркивает их ключевую роль в распознавании микробиомного паттерна, ассоциированного с ожирением.

Сопоставимый по важности, хотя и несколько меньший вклад (~5% снижения точности при исключении), продемонстрировали *Akkermansia muciniphila* и *Enterobacteriales*, подтверждая их стабильную прогностическую ценность и участие в метаболической регуляции. Среди второстепенных, но значимых микробных маркеров, включенных в модель, выделяются: *Prevotella* spp., *Alistipes* spp., *Enterococcus* spp., представители *Erysipelotrichaceae*, *Peptoniphilaceae*. Несмотря на меньшую величину вклада, они вносят дополнительную ценность в классификацию и могут рассматриваться как вспомогательные микробиомные индикаторы.

Таким образом, полученные результаты визуализируют иерархию предикторов в модели и подчеркивают важность как основных, так и вспомогательных таксонов в формировании микробного профиля, ассоциированного с ожирением у детей.

Прогностическая оценка микробных биомаркеров ожирения, полученных с использованием алгоритма «Случайный лес»

Для оценки эффективности построенной модели была проведена валидация. На рисунке 5 проиллюстрирована матрица ошибок, полученная в процессе валидации модели, построенной с использованием Алгоритма. Для оценки ее качества исходная выборка была разделена на обучающую и тестовую в соотношении 70:30. Тестовая подвыборка включала 60 детей, из которых 44 имели ожирение, а 16 — нормальную массу тела.

В матрице ошибок (см. рис. 5) по строкам представлены фактические (истинные) классы, а по столбцам — предсказанные моделью. Алгоритм продемонстрировал высокую чувствительность, корректно классифицировав всех 44 детей с ожирением (чувствительность — 100%), и высокую специфичность, верно определив 13 из 16 детей без ожирения (специфичность — 81,25%). Общая точность модели составила 95%, что свидетельствует о ее высокой диагностической точности при классификации микробиомных профилей и подтверждает применимость разработанного

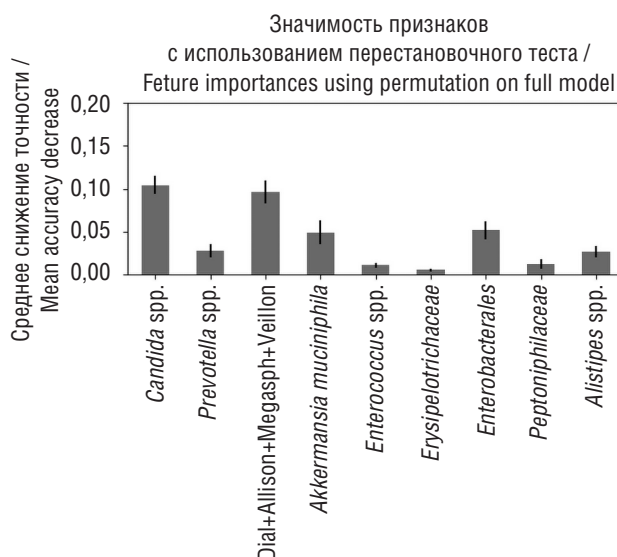


Рис. 3. Значение микробиомных маркеров, ассоциированных с развитием ожирения (алгоритм «Случайный лес», метод перестановок)

Fig. 3. The importance of microbiome markers associated with the development of obesity (Random Forest algorithm, permutation method)

подхода для выявления признаков ожирения на основе данных кишечной микробиоты.

Корреляционный анализ микробных маркеров и их связь с SDS IMT

Выбор таксонов для углубленного анализа был основан на результатах алгоритма «Случайный лес», который позволил выявить наиболее информативные микробные признаки, ассоциированные с ожирением и показателем SDS IMT. В дальнейшем эти таксоны были верифицированы методами корреляционного анализа (Спирмена и Пирсона), что подтвердило их биологическую важность.

Корреляционный анализ подтвердил значимую ассоциацию ряда таксонов с показателем SDS IMT. *Prevotella* spp. продемонстрировала положительную корреляцию ($r_2=0,2563$, $p=0,0009$; $r_p=0,2647$, $p=0,0006$), аналогично как объединенная группа *Dialister*, *Allisonella*, *Megasphaera* и *Veillonella* ($r_2=0,2178$, $p=0,0051$; $r_p=0,2010$, $p=0,0098$) и *Enterobacteriales* ($r_2=0,2399$, $p=0,002$; $r_p=0,2035$, $p=0,009$), что отражает их связь с увеличением массы тела.

Akkermansia muciniphila показала отрицательную корреляцию с SDS IMT ($r_2=-0,2265$, $p=0,0035$; $r_p=-0,3086$, $p=0,0001$).

Для *Candida* spp. выявлена отрицательная связь по Спирмену ($r_2=-0,1876$, $p=0,0161$), при отсутствии статистической значимости по Пирсону ($p=0,2191$), что может свидетельствовать о нелинейном характере ее влияния. Несмотря на это, высокая значимость *Candida* spp. в Алгоритме подчеркивает ее ценность как микробного маркера, ассоциированного с нормальной массой тела.

Для визуализации данных были построены графики, иллюстрирующие зависимость между количеством микроорганизмов (в абсолютных единицах, выраженных в Lg

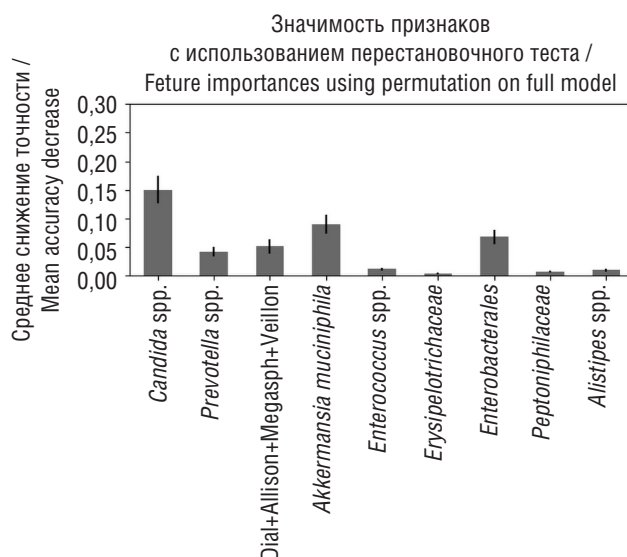


Рис. 4. Значение микробиомных маркеров, ассоциированных с SDS IMT (алгоритм «Случайный лес», метод перестановок)

Fig. 4. Importance of microbiome markers associated with SDS BMI (Random Forest algorithm, permutation method)

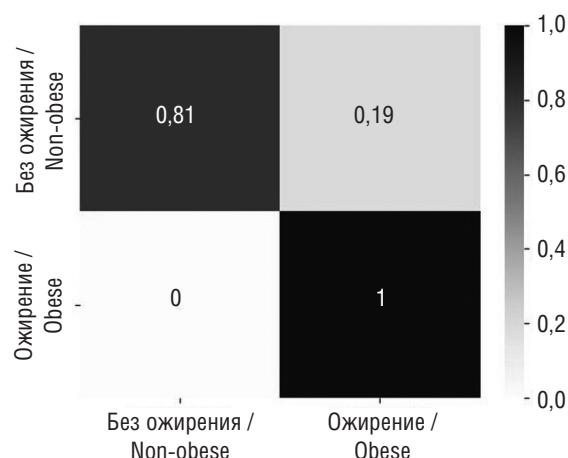


Рис. 5. Матрица ошибок алгоритма «Случайный лес» для классификации детей с ожирением и без него

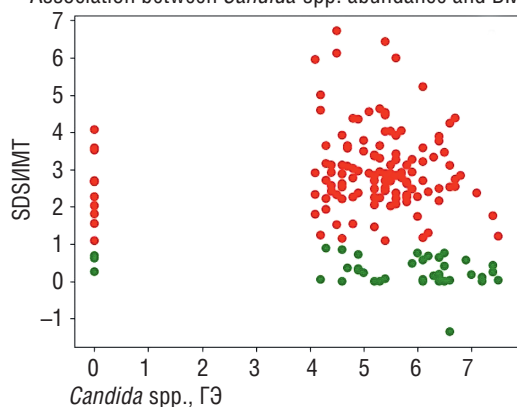
Fig. 5. Error matrix of the Random Forest algorithm for classifying children with and without obesity

(ГЭ/г) и значениями SDS IMT (рис. 6). Графическое представление взаимосвязи между микробиомными биомаркерами и индексом массы тела SDS IMT (см. рис. 6) играет важную роль в интерпретации полученных данных. Визуализация демонстрирует распределение ключевых микробных таксонов в группах детей с ожирением (красные точки) и с нормальной массой тела (зеленые точки). Такой подход позволяет не только подтвердить наличие корреляций, выявленных статистическим анализом, но и более наглядно отразить степень выраженности различий между группами.

Визуализация количества микробных биомаркеров ожирения в группах исследования

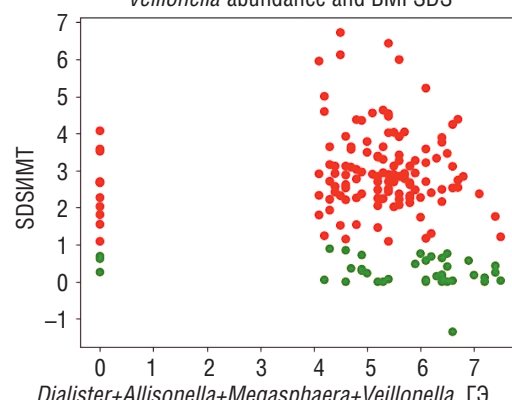
Визуализация количества микробных биомаркеров ожирения в группах исследования представляет собой

Связь *Candida* spp. и SDSIMT /
Association between *Candida* spp. abundance and BMISDS



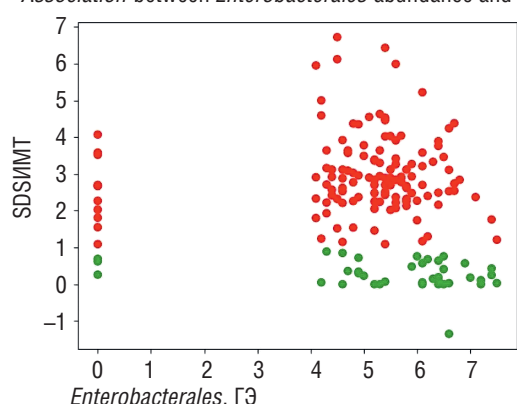
a/a *Candida* spp., copies/g

Связь *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* и SDSIMT /
Association between *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* abundance and BMI SDS



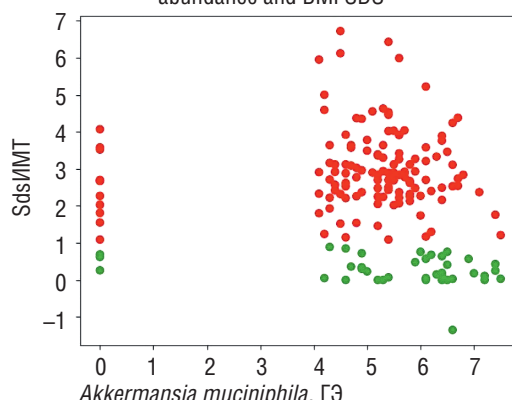
б/б *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella*, copies/g

Связь *Enterobacteriales* и SDSIMT /
Association between *Enterobacteriales* abundance and BMI SDS



в/в *Enterobacteriales*, copies/g

Связь *Akkermansia muciniphila* и SDSIMT /
Association between *Akkermansia muciniphila* abundance and BMI SDS



г/г *Akkermansia muciniphila*, copies/g

Рис. 6. Связь между микробными маркерами с SDS IMT. Красные точки представляют детей с ожирением, зеленые — без ожирения: а — *Candida* spp.; б — *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella*; в — *Enterobacteriales*; г — *Akkermansia muciniphila*

Fig. 6. The relationship between microbial markers and SDS BMI. The red dots represent obese children, and the green dots represent non — obese children: a — *Candida* spp.; б — *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella*; в — *Enterobacteriales*; д — *Akkermansia muciniphila*

важный этап анализа данных, который позволяет наглядно продемонстрировать различия между контрольной и основной группами. Для проведения сравнительного анализа и визуализации использовались современные методы графического представления данных.

Такой подход не только способствует визуальной оценке различий в уровнях микробных биомаркеров между группами, но и позволяет выявить возможные аномалии и закономерности. На рисунке 7 представлены данные о количестве биомаркеров в ГЭ/г кала, что обеспечивает более глубокое понимание распределения микробной флоры в контексте ожирения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о значимой ассоциации состава кишечного микробиома с ожирением у детей. Несмотря на сопоставимый уровень альфа-разнообразия между группами, анализ бета-разнообразия выявил значимые различия в структуре микробных сообществ,

что согласуется с литературными данными, указывающими на изменения в составе микробиоты при метаболических нарушениях у детей, страдающих ожирением.

Сравнение с результатами других исследований также показало аналогичные выводы относительно микробного разнообразия. В то же время при анализе бета-разнообразия установлено, что группа детей с ожирением демонстрировала изменение сообщества, видовой равномерности и богатства кишечной микробиоты по сравнению с контрольной группой. Это согласуется с результатами ряда зарубежных и отечественных исследований, согласно которым качественный состав микробиоты может быть схож у детей с разными фенотипами телосложения, но при этом наблюдаются различия в структурной организации микробной экосистемы [6].

Применение алгоритма «Случайный лес» позволило выявить специфические микробные таксоны, которые связаны с ожирением у детей. В отличие от классических методов статистического анализа, машинное обучение

позволяет учитывать сложные нелинейные связи и выявлять закономерности, которые могли бы быть упущены при традиционных подходах. Алгоритм выявил девять наиболее значимых биомаркеров, включая *Candida* spp., сочетание *Dialister* + *Allisonella* + *Megasphaera* + *Veillonella*, *Enterobacteriales*, *Akkermansia muciniphila*, *Prevotella* spp., *Alistipes* spp., *Enterococcus* spp., а также представителей

Erysipelotrichaceae и *Peptoniphilaceae*. Было установлено, что обилие *Prevotella* spp., сочетание родов *Dialister*, *Allisonella*, *Megasphaera* и *Veillonella* с *Enterobacteriales* положительно коррелирует с SDS ИМТ и развитием ожирения. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами. В литературе описаны ассоциации *Prevotella* spp., *Dialister* [7, 8] и *Enterobacteriales* [4, 9] с ожирением

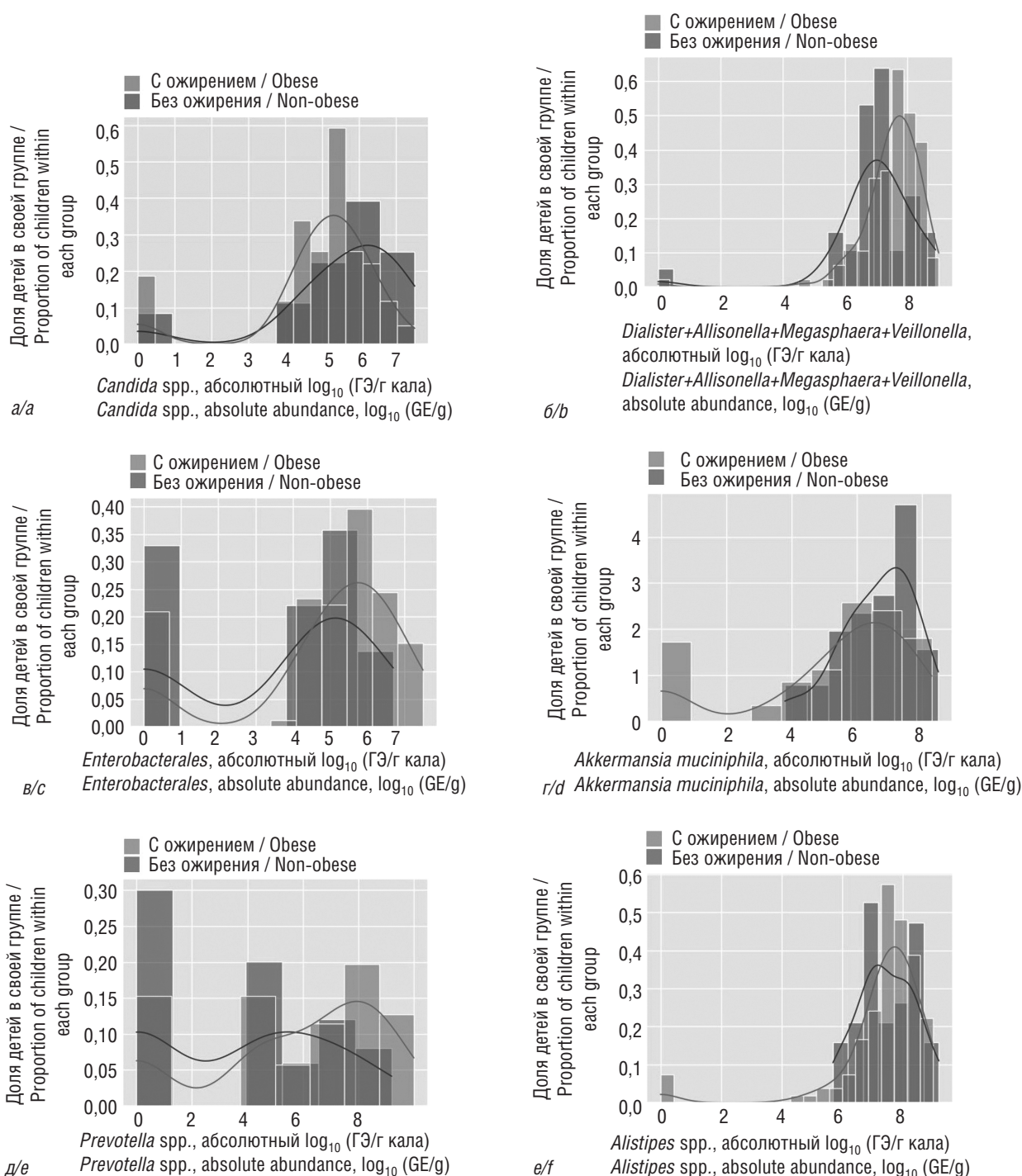


Рис. 7. Распределение абсолютной представленности отдельных микробных таксонов у детей с ожирением и без него: а — *Candida* spp.; б — таксональный блок *Dialister* + *Allisonella* + *Megasphaera* + *Veillonella*; в — *Enterobacteriales*; г — *Akkermansia muciniphila*; д — *Prevotella* spp.; е — *Alistipes* spp.

Fig. 7. Distribution of absolute abundance of selected microbial taxa in children with and without obesity: а — *Candida* spp.; б — *Dialister* + *Allisonella* + *Megasphaera* + *Veillonella*; в — *Enterobacteriales*; г — *Akkermansia muciniphila*; д — *Prevotella* spp.; е — *Alistipes* spp.

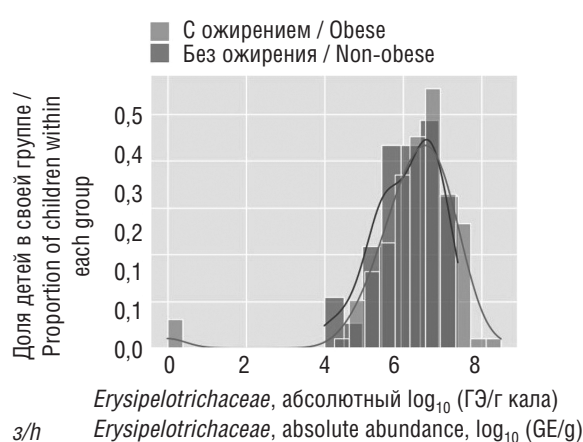
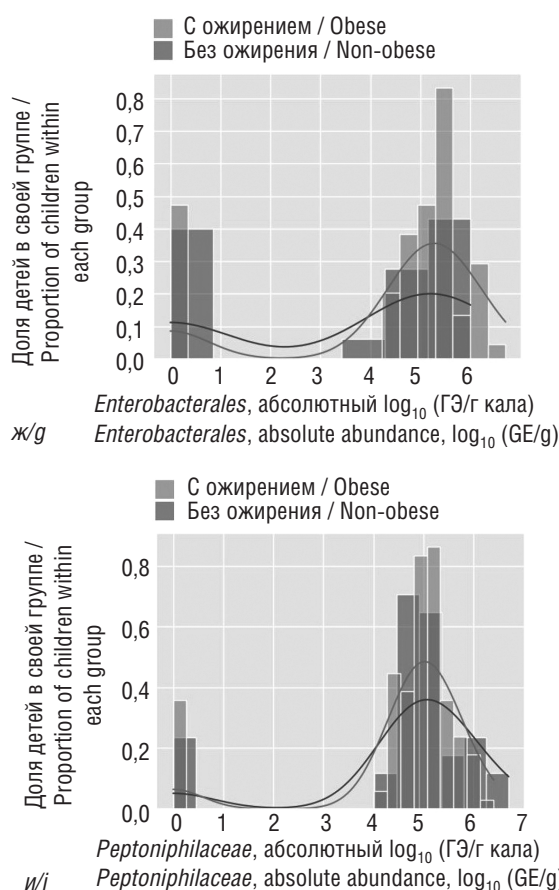


Рис. 7. (Окончание). Распределение абсолютной представленности отдельных микробных таксонов у детей с ожирением и без него: ж — *Enterococcus*; з — *Erysipelotrichaceae*; и — *Peptoniphilaceae*

Fig. 7. (Ending). Distribution of absolute abundance of selected microbial taxa in children with and without obesity: g — *Enterococcus*; h — *Erysipelotrichaceae*; i — *Peptoniphilaceae*

через механизмы воспаления и метаболической дисфункции, тогда как *Akkermansia muciniphila* [10] рассматривается как протективный таксон, поддерживающий целостность кишечного барьера. Эти сведения соответствуют нашим наблюдениям: обилие *Prevotella* spp., *Dialister* + *Allisonella* + *Megasphaera* + *Veillonella* *Enterobacteriales* положительно коррелировало с SDS ИМТ, тогда как *Akkermansia muciniphila* и *Candida* spp. демонстрировали обратные связи.

Особый интерес представляет обратная нелинейная зависимость между группой родов *Candida* spp. и показателем SDS ИМТ, установленная с помощью Алгоритма.

В ходе настоящего исследования показано повышенное содержание *Candida* spp. у детей с нормальной массой тела (рис. 7, а), что подчеркивает их потенциальную роль в поддержании здоровья [7]. Эта закономерность также была подтверждена в недавнем исследовании в РФ, проведенном у 133 детей в возрасте от 7 до 17 лет с ожирением, при использовании метода MALDI-ToF масс-спектрометрии [5], а также в исследовании микробиоты детей с ожирением методом секвенирования по 16S rRNA [8].

В отличие от традиционных методов анализа данных, Алгоритм обладает рядом преимуществ (учет нелинейных зависимостей; анализ множества факторов; обнаружение скрытых закономерностей), поэтому различия в результатах, полученных с использованием алгоритма «Случайный лес», могут быть обусловлены его способностью учитывать комплексные взаимосвязи между таксонами микробиоты.

Для наглядного представления различий в составе микробиоты между детьми с ожирением и контрольной группой была проведена визуализация распределения ключевых микробных маркеров. Полученные результаты в целом согласуются с данными литературы и свидетельствуют о повышенной представленности *Prevotella* spp. [9], таксонального блока *Dialister*+*Allisonella*+*Megasphaera*+*Veillonella* [10] и *Alistipes* spp. [11], представителей порядка *Enterobacteriales* (преимущественно семейства *Enterobacteriaceae*) у детей с ожирением, тогда как для *Akkermansia muciniphila* прослеживается обратная направленность изменений [4]. Это указывает на потенциальную диагностическую значимость рассматриваемых таксонов.

В настоящее время данные о связи представленности *Candida* spp. в кишечной микробиоте с ожирением у детей практически отсутствуют. Имеющиеся публикации, посвященные микробиому при ожирении, выполнены преимущественно во взрослых когортах и демонстрируют изменения грибкового компонента кишечной микробиоты, однако без однозначных ассоциаций с *Candida* spp. [12, 13]. В педиатрической литературе по проблеме ожирения анализ кишечной микробиоты, как правило, ограничен бактериальным компонентом и основан на 16S rRNA-секвенировании, не позволяющем оценить грибковое сообщество кишечника [4, 14, 15]. В этой связи выявленные в настоящей работе различия в представленности *Candida* spp. следует рассматривать как новые и требующие подтверждения в дальнейших педиатрических исследованиях.

Таким образом, визуализация полученных данных обеспечивает более точную интерпретацию различий в составе кишечной микробиоты у детей с ожирением по сравнению с контрольной группой. Использование алгоритма «Случайный лес» позволяет дополнительно оценить вклад отдельных микробных таксонов в ассоциацию кишечной микробиоты с ожирением у детей.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из ограничений настоящего исследования является малый размер контрольной группы (49 детей контрольной группы против 154 с ожирением). Это связано с трудностями набора здоровых детей младшего школьного возраста в контрольную когорту по организационным и этическим причинам, так как проведение углубленных лабораторных исследований в данной категории не всегда обосновано клинически. Несмотря на это группы были сопоставимы по возрасту и полу, что позволило минимизировать систематические искажения. Следует подчеркнуть, что именно небольшой объем контрольной группы мог снизить чувствительность классических статистических методов при выявлении межгрупповых различий. Однако применение анализа бета-разнообразия и алгоритма «Случайный лес» позволило зафиксировать достоверные различия в структуре микробиоты и выявить ключевые таксоны, что подтверждает воспроизводимость и клиническую значимость полученных результатов.

ВЫВОДЫ

1. Альфа-разнообразие кишечной микробиоты у детей 6–9 лет с ожирением и у сверстников с нормальной массой тела не различалось: индекс Шеннона ($p=0,288$) и индекс Симпсона ($p=0,411$) показали сопоставимый уровень внутригруппового разнообразия.

2. Бета-разнообразие (метрика Брея–Кертиса, ANOSIM) выявило достоверные различия в таксономической структуре микробных сообществ между группами ($R=0,138$; $p=0,002$), что указывает на перестройку микробиоты при ожирении при сохранении общей видовой насыщенности.

3. По данным модели «Случайный лес» и ее валидации (общая точность классификации 95%, чувствительность 100%, специфичность 81,25%) установлены ключевые таксоны, ассоциированные с ожирением: повышение относительного содержания *Prevotella* spp., *Enterobacterales* и объединенной группы *Dialister* + *Allisonella* + *Megasphaera* +

Veillonella; напротив, *Akkermansia muciniphila* и *Candida* spp. чаще выявлялись в контрольной группе.

4. Корреляционный анализ подтвердил положительные ассоциации *Prevotella* spp., *Enterobacterales* и группы *Dialister*+*Allisonella*+*Megasphaera*+*Veillonella* с SDS ИМТ, а также отрицательные — для *Akkermansia muciniphila* и *Candida* spp., при этом для последних характерна нелинейная связь.

5. Совокупность результатов (бета-разнообразие, модель «Случайный лес», корреляции) указывает, что ключевым микробиомным признаком ожирения у детей 6–9 лет является перестройка таксономической структуры кишечной микробиоты, а не снижение ее альфа-разнообразия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании. Исследование выполнено при финансовой поддержке Уральского государственного медицинского университета в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

Информированное согласие на публикацию. Законные представители детей подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. The study was carried out with the financial support of the Ural State Medical University as part of the strategic academic leadership program "Priority 2030".

Consent for publication. The children's legal representatives signed voluntary informed consent to participate in the study.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Phelps N.H., Singleton R.K., Zhou B. et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027–1050. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2).
2. Larsen J.M. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunol*. 2017;151(4):363–374. <https://doi.org/10.1111/imm.12760>.
3. Aranaz P., Ramos-Lopez O., Cuevas-Sierra A., Martinez J.A., Milagro F.I., Riezu-Boj J.I. A predictive regression model of the obesity-related inflammatory status based on gut microbiota composition. *Int J Obes*. 2021;45(10):2261–2268. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00904-4>.
4. Karlsson C.L.J., Önnérfalt J., Xu J., Molin G., Åhrné S., Thorngren-Jerneck K. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity*. 2012;20(11):2257–2261. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.110>.

5. Migacheva N.B., Skvortsova O.V., Lyamin A.V., Alekseev D.V., Kayumov K.A., Antipov V.A. Assessment of species diversity of anaerobic intestinal microbiota in children and adolescents with exogenous constitutional obesity. *Vopr Pitani.* 2024;93(3):14–22. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-3-14-22>.
6. Hollister E.B., Riehle K., Luna R.A. et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome.* 2015;3(1):36. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0101-x>.
7. Mar Rodríguez M., Pérez D., Javier Chaves F. et al. Obesity changes the human gut mycobion. *Sci Rep.* 2015;5(1):14600. <https://doi.org/10.1038/srep14600>.
8. Borgo F., Verduci E., Riva A. et al. Relative abundance in bacterial and fungal gut microbes in obese children: a case control study. *Child Obes.* 2017;13(1):78–84. <https://doi.org/10.1089/chi.2015.0194>.
9. Riva A., Borgo F., Lassandro C. et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):95–105. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13463>.
10. Forcina G., Di Filippo P., De Biasio D. et al. Targeting the gut microbiota in pediatric obesity: a paradigm shift in prevention and treatment? A comprehensive review. *Nutrients.* 2025;17(18):2942. <https://doi.org/10.3390/nu17182942>.
11. Vazquez-Moreno M., Perez-Herrera A., Locia-Morales D. et al. Association of gut microbiome with fasting triglycerides, fasting insulin and obesity status in Mexican children. *Pediatr Obes.* 2021;16(5):e12748. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12748>.
12. Zhan H., Wan Y., Sun Y. et al. Gut mycobion alterations in obesity in geographically different regions. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2367297. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2367297>.
13. Pinart M., Dötsch A., Schlicht K. et al. Gut microbiome composition in obese and non-obese persons: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2021;14(1):12. <https://doi.org/10.3390/nu14010012>.
14. Karvonen A.M., Sordillo J.E., Gold D.R. et al. Gut microbiota and overweight in 3-year old children. *Int J Obes.* 2019;43(4):713–723. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0290-z>.
15. López-Contreras B.E., Morán-Ramos S., Villarruel-Vázquez R. et al. Composition of gut microbiota in obese and normal-weight Mexican school-age children and its association with metabolic traits. *Pediatr Obes.* 2018;13(6):381–388. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12262>.

ОБ АВТОРАХ

Ольга Петровна Ковтун, д-р мед. наук, президент, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; ORCID: 0000-0002-5250-7351; eLibrary SPIN: 9919-9048; e-mail: usma@usma.ru

* **Маргарита Александровна Устюжанина**, канд. мед. наук, доцент, кафедра поликлинической педиатрии, Уральский государственный медицинский университет; адрес: 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID: 0000-0002-4285-6902; eLibrary SPIN: 5438-4476; e-mail: ustmargarita@mail.ru

Святослав Игоревич Солодушкин, канд. физ.-мат. наук, доцент, кафедра вычислительной математики и компьютерных наук, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия; ORCID: 0000-0002-1959-5222; eLibrary SPIN: 9995-2440; e-mail: s.i.solodushkin@urfu.ru

Екатерина Сергеевна Ворошила, д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; ORCID: 0000-0003-1630-1628; eLibrary SPIN: 7431-2128; e-mail: voroshilina@gmail.com

AUTHORS' INFO

Olga P. Kovtun, MD, PhD, Dr Med Sci, President of the Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5250-7351; eLibrary SPIN: 9919-9048; e-mail: usma@usma.ru

* **Margarita A. Ustiuzhanina**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Outpatient Pediatrics, Ural State Medical University; address: 3 Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russia; ORCID: 0000-0002-4285-6902; eLibrary SPIN: 5438-4476; e-mail: ustmargarita@mail.ru

Svyatoslav I. Solodushkin, PhD, Associate Professor, Department of Computational Mathematics and Computer Science, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1959-5222; eLibrary SPIN: 9995-2440; e-mail: s.i.solodushkin@urfu.ru

Ekaterina S. Voroshilina, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1630-1628; eLibrary SPIN: 7431-2128; e-mail: voroshilina@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.