

Профилактическая медицина
2022, Т. 25, №6, с. 80-88
<https://doi.org/10.17116/profmed20222506180>

The Russian Journal of Preventive Medicine
2022, vol. 25, no 6, pp. 80-88
<https://doi.org/10.17116/profmed20222506180>

Кишечная микробиота, гастроэнтерологические жалобы и качество жизни у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа

© Н.В. БАКУЛИНА¹, С.В. ТИХОНОВ¹, Е.И. ЕРМОЛЕНКО^{1,2}, М.П. КОТЫЛЕВА², Н.С. ЛАВРЕНОВА², Ю.Г. ТОПАЛОВА¹, В.И. СИМАНЕНКОВ¹, А.Н. СУВОРОВ²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГНБУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Количественная и качественная характеристика кишечной микробиоты определяет наличие и выраженность метаболических нарушений у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Цель исследования. Изучить количественные и качественные характеристики кишечной микробиоты, гастроэнтерологические жалобы и качество жизни пациентов с избыточной массой тела, ожирением и СД 2-го типа.

Материал и методы. В исследование включен 51 пациент с избыточной массой тела, ожирением. Пациентам измеряли массу тела, рост, окружность талии; кишечную микробиоту изучали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени; определяли содержание в сыворотке крови аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина по фракциям, альбумина, глюкозы, инсулина, лактатдегидрогеназы, триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, С-реактивного белка. Пациенты заполняли опросники GSRS, SF-36. Проведено сравнение характеристики кишечной микробиоты пациентов с избыточной массой тела и ожирением, пациентов с СД 2-го типа и без СД 2-го типа. Осуществлен поиск клинических, физиkalных, лабораторных параметров, коррелирующих с концентрацией кишечных бактерий.

Результаты. В исследование включены 19 (37%) мужчин и 32 (63%) женщины. Медиана возраста составила 54 [44; 63] года, медиана индекса массы тела — 30,99 [28,62; 34,44] кг/м². Абдоминальное ожирение выявлено у 46 (90,2%) пациентов, СД 2-го типа — у 28 (54,9%) пациентов. Различия между показателями у пациентов с СД 2-го типа и без него: общая бактериальная масса — 12,00 [10,00; 12,78] по сравнению с 10,78 [9,78; 11,48] ($p=0,004$); *Lactobacillus* spp. — 0,00 [0,00; 5,00] по сравнению с 5,00 [5,00; 5,70] ($p<0,001$); *Escherichia coli* — 8,30 [6,90; 9,00] по сравнению с 6,60 [6,30; 7,78] ($p<0,001$); *Bacteroides* spp. — 11,92 [10,70; 13,00] по сравнению с 10,78 [9,78; 11,30] ($p<0,001$); *Bacteroides thetaiotaomicron* — 7,30 [0,00; 9,00] по сравнению с 0,00 [0,00; 6,95] ($p=0,010$); *Akkermansia muciniphila* — 0,00 [0,00; 0,00] по сравнению с 6,30 [0,00; 8,48] log₁₀ КОЕ/г ($p=0,05$). На фоне нарастания окружности талии уменьшалась концентрация в стуле *Lactobacillus* spp., нарастали концентрации *E. coli*, *Bacteroides* spp. и *Staphylococcus aureus*. Нарастание концентрации *A. muciniphila* и *Lactobacillus* spp. сопровождалось уменьшением биохимических маркеров метаболических нарушений.

Заключение. Результаты исследования показали, что концентрация ряда кишечных бактерий связана с наличием сахарного диабета 2-го типа и другими метаболическими расстройствами.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, окружность талии, сахарный диабет, метаболический синдром, микробиота, микробиоценоз, *A. muciniphila*, *Lactobacillus* spp.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бакулина Н.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Тихонов С.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Ермоленко Е.И. — <https://orcid.org/0000-0002-2569-6660>

Котылева М.П. — <https://orcid.org/0000-0003-1073-6508>

Лавренова Н.С. — <https://orcid.org/0000-0003-0029-0741>

Топалова Ю.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>

Симаненков В.И. — <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Суворов А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2224-0019>

Автор, ответственный за переписку: Тихонов С.В. — e-mail: sergeyvt2702@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ермоленко Е.И., Котылева М.П., Лавренова Н.С., Топалова Ю.Г., Симаненков В.И., Суворов А.Н. Кишечная микробиота, гастроэнтерологические жалобы и качество жизни у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. *Профилактическая медицина*. 2022;25(6):80–88. <https://doi.org/10.17116/profmed20222506180>

Intestinal microbiota, gastroenterological complaints and quality of life in overweight, obese and type 2 diabetes patients

© N.V. BAKULINA¹, S.V. TIKHONOV¹, E.I. ERMOLENKO^{1,2}, M.P. KOTYLEVA², N.S. LAVRENOVA², YU.G. TOPALOVA¹, V.I. SIMANENKOV¹, A.N. SUVOROV²

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia;

²FSBSI «Institute of Experimental Medicine», St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The qualitative and quantitative characteristics of the intestinal microbiota determine the presence and severity of metabolic disorders in overweight and obese patients.

Purpose of the study. To study the quantitative and qualitative characteristics of the intestinal microbiota, gastroenterological complaints and quality of life in overweight, obese and type 2 diabetes patients.

Material and methods. The study involved 51 overweight and obese patients. Patients were determined by weight, height, waist circumference; intestinal microbiota was studied by real-time polymerase chain reaction. Plasma concentrations of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamine transpeptidase, bilirubin by fractions, albumin, glucose, insulin, lactate dehydrogenase, triglycerides, total cholesterol, low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, C-reactive protein were determined in patients. Patients completed the GSRS, SF-36 questionnaires. The study compared the gut microbiota in overweight and obese patients with and without type 2 diabetes. Clinical, physical, laboratory parameters were determined that correlated with the concentration of intestinal bacteria

Results. The study involved 51 patients: 19 (37%) men and 32 (63%). The median age was 54 (44; 63) years, the median body mass index was 30.99 (28.62; 34.44) kg/m². Abdominal obesity was detected in 46 (90.2%) patients. 28 (54.9%) patients had diabetes mellitus. Differences between patients with and without type 2 diabetes: total bacterial mass — 12.00 [10.00; 12.78] vs 10.78 [9.78; 11.48] ($p=0.004$); *Lactobacillus* spp. — 0.00 [0.00; 5.00] vs 5.00 [5.00; 5.70] ($p<0.001$); *Escherichia coli* — 8.30 [6.90; 9.00] vs 6.60 [6.30; 7.78] ($p<0.001$); *Bacteroides* spp. — 11.92 [10.70; 13.00] vs 10.78 [9.78; 11.30] ($p<0.001$); *Bacteroides thetaiotaomicron* — 7.30 [0.00; 9.00] vs. 0.00 [0.00; 6.95] ($p=0.010$); *Akkermansia muciniphila* — 0.00 [0.00; 0.00] vs 6.30 [0.00; 8.48] log₁₀ CFU/g ($p=0.050$). Against the background of increasing of the waist circumference, the concentration of *Lactobacillus* spp. in the stool was decreasing, while the concentrations of *E. coli*, *Bacteroides* spp. and *S. aureus* was increasing. The increase in the concentration of *A. muciniphila* and *Lactobacillus* spp. was accompanied by a decrease in biochemical markers of metabolic disorders.

Conclusion. The study showed that the concentration of intestinal bacteria is associated with the presence of diabetes mellitus and other metabolic disorders.

Keywords: overweight, obesity, waist circumference, diabetes mellitus, metabolic syndrome, microbiota, microbiocenosis, *A. muciniphila*, *Lactobacillus* spp.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bakulina N.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Tikhonov S.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Ermolenko E.I. — <https://orcid.org/0000-0002-2569-6660>

Kotyleva M.P. — <https://orcid.org/0000-0003-1073-6508>

Lavrenova N.S. — <https://orcid.org/0000-0003-0029-0741>

Topalova Yu.G. — <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>

Simanenkov V.I. — <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Suvorov A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2224-0019>

Corresponding author: Tikhonov S.V. — e-mail: sergeyvt2702@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Bakulina NV, Tikhonov SV, Ermolenko EI, Kotyleva MP, Lavrenova NS, Topalova YuG, Simanenkov VI, Suvorov AN. Intestinal microbiota, gastroenterological complaints and quality of life in overweight, obese and type 2 diabetes patients. *The Russian Journal of Preventive medicine*. 2022;25(6):80–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20222506180>

Введение

Ожирение и метаболический синдром — неинфекционные пандемии XXI века. В 2016 г. в мире 39% населения имели избыточную массу тела, 13% — ожирение [1]. По данным международного исследования INTERHEART, метаболический синдром обнаружен у 26% взрослого населения, в зависимости от региона распространенность колеблется от 20 до 40% [2]. В Российской Федерации у 29,7% населения выявлено ожирение, у 40% популяции имеются 2 компонента метаболического синдрома — артериальная гипертензия и дислипидемия, у 11% — 3 компонента и более [3].

В мире отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности ожирения. В настоящее время число больных

с метаболическим синдромом в 2 раза превышает число пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, в ближайшие 20 лет ожидается увеличение распространенности метаболического синдрома на 50% [4]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения следующим образом оценили данную ситуацию: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны» [5].

Диагноз ожирения устанавливается при индексе массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг}/\text{м}^2$ (для азиатской популяции при ИМТ $>27,5 \text{ кг}/\text{м}^2$). Абдоминальное ожирение диагностируется при окружности талии (ОТ) $\geq 94 \text{ см}$ у мужчин, $\geq 80 \text{ см}$ у женщин. Абдоминальный фенотип ожирения свидетельствует об увеличении массы висцеральной жировой ткани и ассоциирован с более высоким метаболическим риском [6].

Метаболический синдром определяется как совокупность метаболических нарушений, возникающих на фоне висцерального ожирения и инсулинерезистентности и проявляющихся расстройствами углеводного, жирового, пуринового обмена, артериальной гипертензией. Согласно диагностическим критериям Международной федерации диабета от 2005 г., диагноз метаболического синдрома правомочен при наличии абдоминального ожирения (основной критерий), а также двух и более дополнительных критерии — гипертриглицеридемии, гипергликемии, снижения уровня липопротеидов высокой плотности, артериальной гипертензии [7].

В крупных эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что не у всех лиц с ожирением выявляются метаболические нарушения. У 10—40% пациентов с ожирением определяются нормальные показатели углеводного обмена, липидного профиля, артериального давления, при этом у 10—27% лиц без ожирения есть инсулинерезистентность и дислипидемия. В медицинской литературе существуют термины «метаболически здоровый» фенотип ожирения и «метаболически нездоровый» фенотип ожирения. К группе «метаболически здорового» ожирения относят лиц, имеющих помимо ожирения не более одного дополнительного ассоциированного патологического состояния на фоне нормальной чувствительности тканей к инсулину [8]. «Метаболически нездоровый» фенотип по своей сути тождествен понятию метаболического синдрома.

Основными патогенетическими механизмами, лежащими в основе «метаболически нездорового» фенотипа ожирения (или метаболического синдрома), являются субклиническое системное воспаление и инсулинерезистентность, большое значение в развитии которых имеют состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и его микробиота. Количественные и качественные изменения кишечной микробиоты могут играть основную роль в переходе «метаболически здорового» в «метаболически нездоровый» фенотип ожирения и прогрессировании возникших нарушений [9].

ЖКТ, гепатобилиарная система, поджелудочная железа и кишечный микробиом оказывают существенное влияние на пищевое поведение, а также на процессы, происходящие в жировой ткани, за счет регулирования потока нутриентов, бактериальных метаболитов, желчных кислот и кишечных гормонов, в частности инкретинов [10].

Кишечная микробиота образует сложную многовидовую биопленку, покрывающую слизистую оболочку ЖКТ, и является дополнительным метеорганом. Состав кишечной микробиоты определяется множеством факторов, включая особенности генетики, состояние иммунной системы, диетические предпочтения человека [10—12].

В различных исследованиях продемонстрирована связь между качественными и количественными характеристиками микробиоты и ожирением, а также метаболическим синдромом [11, 13].

Количественные и качественные характеристики кишечной микробиоты определяют наличие и выраженность имеющихся метаболических нарушений. В развитии инсулинерезистентности важную роль может играть повышение концентрации в сыворотке крови аминокислот с разветвленной боковой цепью, наблюдающееся при пролиферации кишечных бактерий — *Prevotella copri* и *Bacteroides vulgatus*. При нарушении толерантности к глюкозе и СД 2-го типа отмечается снижение концентрации бу-

тират-продуцирующих бактерий, а также грамотрицательной анаэробной бактерии *Akkermansia muciniphila* [14—16].

Цель исследования — изучить количественные и качественные характеристики кишечной микробиоты, гастроэнтерологические жалобы и качество жизни пациентов с избыточной массой тела, ожирением и СД 2-го типа.

Материал и методы

В исследование включен 51 пациент с избыточной массой тела, ожирением: 19 (37%) мужчин и 32 (63%) женщин, средний возраст составил $51,8 \pm 15$ года.

Критерии включения в исследование: ИМТ $>25 \text{ кг}/\text{м}^2$; возраст от 18 до 75 лет. **Критерии невключения:** прием любых сахароснижающих препаратов, кроме метформина в дозе 500—2000 мг; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, способных оказывать влияние на компонентный состав кишечной микробиоты, — хронической сердечной недостаточности, хронической печеночной недостаточности, хронической почечной недостаточности, воспалительных заболеваний кишечника.

Медиана ИМТ у участников исследования составила 30,99 [28,62; 34,44] $\text{кг}/\text{м}^2$, ОТ у мужчин — 103 [101; 106] см, ОТ у женщин — 94,5 [86; 100] см; окружность бедер (ОБ) у мужчин — 104 [100; 108] см, ОБ у женщин — 103 [96,5; 110] см; ОТ/ОБ у мужчин — 1,00 [0,93; 1,04], ОТ/ОБ у женщин — 0,90 [0,85; 0,94].

На этапе включения в исследование у всех пациентов получены образцы стула для изучения микробиопозита кишечника методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией результатов амплификации в режиме реального времени. ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентно-меченными зондами Taqman проводили на приборе Bio-Rad с использованием наборов реагентов «Коленофлор-16». Данная методика позволяет оценить общее количество бактерий, а также содержание облигатных и условно-патогенных представителей микробиоты: *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *A. muciniphila*, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli enteropathogeni*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Proteus vulgaris/mirabilis*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*.

Пациентам проводили биохимическое исследование крови с целью определения концентрации аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), билирубина по фракциям, альбумина, глюкозы, инсулина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), С-реактивного белка (СРБ).

Выполнено экспериментально-психологическое тестирование с помощью опросников GSRS (симптомы со стороны органов ЖКТ) и SF-36 (качество жизни) [17—19].

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом СПб ГБУЗ «Городская больница №26», протокол №5 от 15.03.19.

Регистрируемые в исследовании данные обрабатывали с использованием стандартного пакета Statistica 10.0 методами непараметрической статистики, учитывая ненормальное распределение большинства признаков. Данные представлены в виде Me [LQ; HQ], где Me — медиана, LQ —

нижний quartиль (отсекает от совокупности $1/4$ часть показателей с минимальными значениями), HQ — верхний quartиль (отсекает от совокупности $1/4$ часть показателей с максимальными значениями). При сравнении групп пациентов использованы непараметрические критерии Манна—Уитни. Для оценки корреляции применяли критерий Спирмена. Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

Избыточную массу тела (ИМТ 25—29,9 кг/м²) имели 18 (35,3%) участников исследования; ожирение I степени (ИМТ 30—34,99 кг/м²) — 22 (43,1%); ожирение II степени (ИМТ 35—39,99 кг/м²) — 8 (15,7%); ожирение III степени — 3 (5,9%). Абдоминальное ожирение (ОТ >80 см у женщин, ОТ >94 см у мужчин) выявлено у 46 (90,2%) пациентов. Среди участников исследования у 12 (23,5%) диагностирована желчнокаменная болезнь, у 34 (66,7%) — артериальная гипертензия, у 28 (54,9%) — СД 2-го типа. Диетотерапию получали 15 (29,4%) пациентов с СД 2-го типа, диетотерапию и метформин в дозе 500—2000 мг/сут — 13 (25,4%).

При обследовании с помощью опросника GSRS пациенты набрали следующее количество баллов: абдоминальная боль — 1,33 [0,66; 2]; рефлюкс-синдром — 3 [2; 3,5]; диарейный синдром — 1,66 [1,33; 2,33]; диспептический синдром — 2,5 [1,75; 3,25]; конституционный синдром — 2 [1,33; 2,66], медиана общего количества баллов — 2,26 [1,68; 2,76].

Результаты тестирования по опроснику SF-36: шкала физического функционирования (PF) — 80 [75; 85] баллов; шкала обусловленного физическим состоянием ролевого функционирования (RP) — 75 [50; 100]; шкала интенсивности боли (BP) — 70 [50; 100]; шкала общего состояния здоровья (GH) — 55 [45; 70]; шкала жизненной активности (VT) — 55 [50; 70]; шкала социального функционирования (SF) — 62,5 [50; 75]; шкала обусловленного эмоциональным состоянием ролевого функционирования (RE) — 100 [33,33; 100]; шкала психического здоровья (MH) — 56 [44; 64].

Пациенты с ожирением ($n=33$; 64,7%) не отличались от пациентов с избыточной массой тела ($n=18$; 35,3%) по выраженности гастроэнтерологических жалоб и составу кишечной микрофлоры.

В процессе статистической обработки данных выявлены различия между пациентами с избыточной массой тела и ожирением; пациентами с СД 2-го типа и без СД 2-го типа (табл. 1).

Учитывая данные о влиянии терапии метформином на кишечную микрофлору, мы провели сравнение пациентов с СД 2-го типа, получавших метформин ($n=24$) и не получавших метформин ($n=27$). У пациентов, получавших терапию метформином, отмечена большая общая бактериальная масса (12 [11,30; 12,77] по сравнению с 10,5 [9,77; 11,30] log₁₀ КОЕ/г, $p=0,017$), концентрация *E. coli* (8,30 [6,95; 9,3] по сравнению с 6,60 [6,30; 7] log₁₀ КОЕ/г, $p=0,031$) и концентрация *Bacteroides* spp. (12 [11,30; 13] по сравнению с 10,30 [9,77; 11,30] log₁₀ КОЕ/г, $p=0,020$). Различий по концентрации в стуле *A. muciniphila* не было.

В процессе статистической обработки данных определены корреляционные связи между концентрацией кишечных бактерий и рядом изучаемых показателей. Общая

бактериальная масса и концентрация ряда представителей микробиоты коррелировали с различными клиническими и лабораторно-инструментальными характеристиками, причем наибольшее количество корреляционных связей определялось для *Lactobacillus* spp., *E. coli*, *Bacteroides* spp. и *S. aureus*. Концентрация общей бактериальной массы коррелировала с выраженностю изжоги и/или регургитации (KK=0,43); качеством жизни по шкалам RP (KK=−0,36) и RE (KK=−0,32) опросника SF-36.

Концентрация *Lactobacillus* spp. коррелировала с уровнем билирубина прямого (KK=−0,35); глюкозы (KK=−0,4); ЛПВП (KK=0,46); коэффициентом атерогенности (KK=−0,38); выраженностю изжоги и/или регургитации (KK=−0,31). Содержание в стуле *E. coli* коррелировало с уровнем СРБ (KK=0,37); инсулина (KK=−0,34); прямого билирубина (KK=0,4); частотой стула (KK=0,3); количеством баллов по шкалам RP (KK=−0,3), VT (KK=0,31) и RE (KK=−0,38) опросника SF-36.

Содержание *Bacteroides* spp. коррелировало с уровнем прямого билирубина (KK=0,38); ЛПВП (KK=−0,34); выраженностю рефлюксного синдрома (KK=0,4); количеством баллов по шкале RP (KK=−0,39) и RE (KK=−0,37) опросника SF-36. Концентрация *S. aureus* в стуле имела корреляционную связь с уровнем СРБ (KK=0,63); прямого билирубина (KK=0,5); глюкозы (KK=0,4); ЛПВП (KK=−0,39); выраженностю изжоги и/или регургитации (KK=0,36); частотой стула (KK=0,35).

Менее частые корреляционные связи отмечены для других представителей кишечной микрофлоры: *B. thetaiotaomicron* — выраженностю изжоги и/или регургитации (KK=0,42), выраженностю диспепсии (KK=0,37), качество жизни по шкалам RP (KK=−0,37) и RE (KK=−0,42) опросника SF-36; *A. muciniphila* — АСАТ (KK=−0,33), ЛПВП (KK=0,31); *C. perfringens* — амилаза панкреатическая (KK=0,48), выраженностю абдоминальной боли (KK=0,41), диспептического синдрома (KK=0,33), количество баллов по шкале RP опросника SF-36 (KK=−0,39); *P. vulgaris/mirabilis* — уровень глюкозы в сыворотке крови (KK=0,34); *Citrobacter* spp. — качество жизни по шкале RE опросника SF-36 (KK=0,36); *Enterobacter* spp. — шкалы VT (KK=−0,38) и РН (KK=−0,32) опросника SF-36; *F. nucleatum* — абдоминальная боль (KK=0,32), шкала RE опросника SF-36 (KK=−0,41); *P. micra* — абдоминальная боль (KK=0,44), диспептический синдром (KK=0,33), количество баллов по шкалам PF (KK=−0,4), RP (KK=−0,4) и RE (KK=−0,36) опросника SF-36.

В табл. 2 приведены данные о потенциальных положительных и отрицательных эффектах, ассоциированных с нарастанием концентрации представителей кишечной микрофлоры. Наличие положительных и отрицательных эффектов предполагается на основании выявленных в проведенном исследовании корреляционных связей между концентрациями кишечных бактерий и клиническими, физикальными, лабораторными показателями.

Обсуждение

Качество жизни у участников исследования оказалось ниже средних популяционных значений. В исследовании оценки качества жизни у 2114 жителей Санкт-Петербурга (895 мужчин и 1219 женщин от 15 до 85 лет) среднее количество баллов по шкалам опросника SF-36 было следующим: PF — 79,6; шкала обусловленного физическим состояни

Таблица 1. Различия между результатами обследования пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета 2-го типа
Table 1. The difference between patients with and without diabetes mellitus

Параметр	Пациенты с СД 2-го типа (n=28)	Пациенты без СД 2-го типа (n=23)	p*
Гипертоническая болезнь, %	82	47	0,03
Возраст, годы	55,5 [49,5; 64,0]	50,0 [27,0; 59,0]	0,059
Окружность талии, см	103,0 [95,0; 106,5]	88,0 [85,0; 101,0]	<0,001
Окружность бедер, см	105,0 [100,0; 110,0]	100,0 [95,0; 106,0]	0,039
Отношение окружности талии к окружности бедер	0,95 [0,93; 1,01]	0,87 [0,84; 0,92]	0,001
Фосфатаза щелочная, Ед/л	54,5 [44,0; 74,0]	86,0 [63,0; 104,0]	<0,001
C-реактивный белок, мг/л	4,0 [1,9; 6,2]	1,6 [0,8; 4,6]	0,011
Глюкоза, ммоль/л	6,8 [5,6; 7,9]	4,9 [4,6; 5,2]	<0,001
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	165,5 [131,0; 202,5]	196,0 [143,0; 250,0]	0,032
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,17 [1,03; 1,25]	1,31 [1,07; 1,67]	0,036
Диарейный синдром, опросник GSRS, баллы	2,33 [1,67; 2,83]	1,67 [1,33; 2,00]	0,002
Диспептический синдром, опросник GSRS, баллы	2,88 [2,13; 3,50]	2,00 [1,25; 2,75]	0,013
Синдром запоров, опросник GSRS, баллы	2,67 [1,67; 3,33]	1,67 [1,33; 2,33]	0,008
Опросник GSRS, среднее количество баллов	2,63 [2,23; 2,92]	1,82 [1,60; 2,27]	0,001
Опросник SF-36, шкала физического функционирования, баллы	75,0 [75,0; 90,0]	95,0 [85,0; 100,0]	0,001
Опросник SF-36, шкала обусловленного физическим состоянием ролевого функционирования, баллы	50,0 [25,0; 87,5]	100,0 [75,0; 100,0]	0,010
Опросник SF-36, шкала обусловленного эмоциональным состоянием ролевого функционирования, баллы	66,66 [16,66; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	0,005
Показатель психического компонента здоровья SF-36, баллы	38,5 [35,2; 45,3]	45,3 [38,2; 49,8]	0,031
Общая бактериальная масса, log10 КОЕ/г	12,00 [10,00; 12,78]	10,78 [9,78; 11,48]	0,004
<i>Lactobacillus</i> spp., log10 КОЕ/г	0,00 [0,00; 5,00]	5,00 [5,00; 5,70]	0,001
<i>Escherichia coli</i> , log10 КОЕ/г	8,30 [6,90; 9,00]	6,60 [6,30; 7,78]	0,001
<i>Bacteroides</i> spp., log10 КОЕ/г	11,92 [10,70; 13,00]	10,78 [9,78; 11,30]	0,001
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , log10 КОЕ/г	7,30 [0,00; 9,00]	0,00 [0,00; 6,95]	0,01
<i>Akkermansia muciniphila</i> , log10 КОЕ/г	0,00 [0,00; 0,00]	6,30 [0,00; 8,48]	0,05

Примечание. * — при использовании критерия Манна—Уитни.

Note. * — when using the Mann—Whitney U-test.

ем ролевого функционирования (RP) — 64,9; шкала интенсивности боли (BP) — 66,4; шкала общего состояния здоровья (GH) — 54,1; шкала жизненной активности (VT) — 56,2; шкала социального функционирования (SF) — 68,0; шкала обусловленного эмоциональным состоянием ролевого функционирования (RE) — 66,5; шкала психического здоровья (MH) — 58,0 баллов [17]. Таким образом, у пациентов с избыточной массой тела и ожирением качества жизни снижено по шкалам социального функционирования и психического здоровья.

Статистически значимые различия по составу кишечной микробиоты определены между пациентами с СД 2-го типа и без СД 2-го типа. У пациентов с СД 2-го типа отмечена большая общая бактериальная масса, концентрация в стуле *E.coli*, *Bacteroides* spp., *B. thetaiotaomicron*; ниже концентрация *A. muciniphila* и *Lactobacillus* spp. Пациенты с СД 2-го типа чаще имели абдоминальное ожирение; у них более выражен диарейный, диспептический и констipationный синдром; выше уровень СРБ; хуже качество жизни по шкалам опросника SF-36, отражающим физический и психический компоненты здоровья. Полученные данные позволяют предположить потенциальное влияние *Lactobacillus* spp., *A. muciniphila*, *Bacteroides* spp., *B. thetaiotaomicron*, *E. coli* на обмен инсулина и глюкозы.

В нашем исследовании выявлены ассоциации между концентрациями кишечных бактерий и некоторыми физикальными, лабораторными, психометрическими и нозологическими характеристиками пациентов. Нарастание

концентрации только двух разновидностей микроорганизмов — *A. muciniphila* и *Lactobacillus* spp. ассоциировалось с положительными эффектами. Нарастание концентрации *Bacteroides* spp., *S. aureus*, *B. thetaiotaomicron*, *C. perfringens*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *F. nucleatum*, *P. micra*, *P. vulgaris/mirabilis* сопровождалось увеличением окружности талии; нарастанием интенсивности гастроэнтерологических жалоб; повышением концентрации в сыворотке крови глюкозы, холестерина; снижением концентрации ЛПВП и ухудшением качества жизни.

Полученные в исследовании данные подтверждаются ранее проведенными исследованиями. Известно, что кишечные бактерии влияют на организм человека за счет регулирования потока нутриентов, желчных кислот и бактериальных метаболитов, оказывая гормоноопосредованное и иммуноопосредованное воздействие [10—15, 20—22].

В моделях ожирения и СД 2-го типа, индуцированных диетой, у лабораторных животных отмечалось значимое нарастание концентрации липополисахаридов в плазме крови (метаболическая эндотоксикемия), повышение содержания Т-лимфоцитов в слизистой оболочке кишечника. Липополисахариды грамотрицательных бактерий — ключевые субстанции, действующие на TLR-рецепторы и иммунокомпетентные клетки слизистых оболочек и потенцирующие развитие субклинического воспаления, инсулинорезистентности, нарушения углеводного и холестеринового обмена [23, 24]. Бактериальные метаболиты (фолаты, индолы, триметиламин-N-оксид), синтезирую-

Таблица 2. Положительные и отрицательные эффекты, ассоциированные с нарастанием концентрации микроорганизмов кишечной микробиоты

Table 2. Positive and negative effects associated with an increase of gut bacteria the concentration

Микроорганизмы кишечной микробиоты	Положительные эффекты на фоне увеличения концентрации	Отрицательные эффекты на фоне увеличения концентрации
Общая бактериальная масса	—	↑рефлюксный синдром ↓качество жизни
<i>E. coli</i>	↓инсулин плазмы	↑C-реактивный белок ↑прямой билирубин ↑окружность талии ↑диарейный синдром ↑прямой билирубин ↓липопротеиды высокой плотности ↑окружность талии ↑рефлюксный синдром ↓качество жизни
<i>Bacteroides</i> spp.	—	↑C-реактивный белок ↑прямой билирубин ↑глюкоза ↓липопротеиды высокой плотности ↑рефлюксный синдром ↑диарейный синдром ↑окружность талии
<i>S. aureus</i>	—	↑C-реактивный белок ↑прямой билирубин ↓липопротеиды высокой плотности ↑рефлюксный синдром ↑диарейный синдром ↑окружность талии
<i>Lactobacillus</i> spp.	↓прямой билирубин ↑липопротеиды высокой плотности ↓коэффициент атерогенности ↓рефлюксный синдром ↓окружность талии	—
<i>B. thetaiotaomicron</i>	—	↑рефлюксный синдром ↑симптомы депрессии ↑диспептический синдром ↑окружность талии ↓качество жизни
<i>C. perfringens</i>	—	↑панкреатическая амилаза ↑абдоминальная боль ↑диспептический синдром ↓качество жизни
<i>Citrobacter</i> spp.	—	↓качество жизни
<i>Enterobacter</i> spp.	—	↓качество жизни
<i>F. nucleatum</i>	—	↑абдоминальная боль ↓качество жизни
<i>P. micra</i>	—	↑абдоминальная боль ↑диспептический синдром ↓качество жизни
<i>P. vulgaris/mirabilis</i>	—	↑глюкоза
<i>A. muciniphila</i>	↓аспартатаминотрансфераза ↑липопротеиды высокой плотности	—

мые бактериальной флорой нейротрансмиттеры (серотонин, гамма-аминомасляная кислота), вторичные желчные кислоты оказывают влияние на организм хозяина за счет взаимодействия с различными мембранными и ядерными рецепторами [25]. Короткоцепочечные желчные кислоты влияют на уровень системного воспаления (в частности, пропионат воздействует на иммунокомпетентные клетки, изменяя их метаболическую активность) [26]. Бутират способствует адекватному функционированию кишечно-го барьера и защищает организма хозяина от проникновения в слизистую оболочку липополисахарида и других патологических субстанций [26, 27].

В проведенном исследовании нарастание концентрации *Lactobacillus* spp. и *A. muciniphila* ассоциировалось с положительными эффектами.

Лактобактерии, или лактобациллы (лат. *Lactobacillus*, *Lactobacillus* spp.), — род грамположительных анаэробных

неспорообразующих молочнокислых бактерий, концентрация которых в толстой кишке достигает 10^6 – 10^7 КОЕ/г. Лактобактерии выполняют множество положительных функций: поддерживают кислотность в просвете кишки на уровне 5,5–5,6 рН; produцируют лактазу; регулируют проницаемость слизистой оболочки и способствуют ее регенерации; активируют фагоцитоз, синтез лизоцима, интерферонов, цитокинов, а также антител, направленных на условно-патогенные и патогенные микроорганизмы [28].

A. muciniphila принадлежит к типу *Verrucomicrobia*, колонизирует слизистую ЖКТ, составляет 1–4% фекальной микробиоты. Бактерия регулирует состав кишечной микробиоты, улучшает барьерную функцию кишечника, обеспечивает важные иммунологические реакции. Концентрация *A. muciniphila* меньше в кишечнике мышей с генетически обусловленным ожирением и диабетом, а также у мышей с ожирением, индуцированным диетой. В других исследо-

Таблица 3. Концентрация *Akkermansia muciniphila* в кишечнике у пациентов с различными клиническими состояниями [30]**Table 3. Concentration of *Akkermansia muciniphila* in the intestine in patients with various clinical conditions [30]**

Показатель	Ожирение	Сахарный диабет 2-го типа (без терапии)	Сахарный диабет 2-го типа (на фоне терапии)	Гастрошунтирование
Концентрация <i>Akkermansia muciniphila</i>	↓↓	↓↓	↑	↑↑↑
Факторы, определяющие концентрацию <i>Akkermansia muciniphila</i>	Недостаточное потребление пищевых волокон. Избыточное потребление насыщенных и низкое потребление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Нарушение на уровне слизистой оболочки		Метформин оказывает влияние на компонентный состав микробиоты и является энергетическим субстратом для <i>Akkermansia muciniphila</i>	Усиленный поток нутриентов, вызывает пролиферацию <i>Akkermansia muciniphila</i>

ваниях на животных продемонстрирована обратная корреляция между концентрацией данной бактерии и ИМТ, субклиническим воспалением, уровнем глюкозы [29].

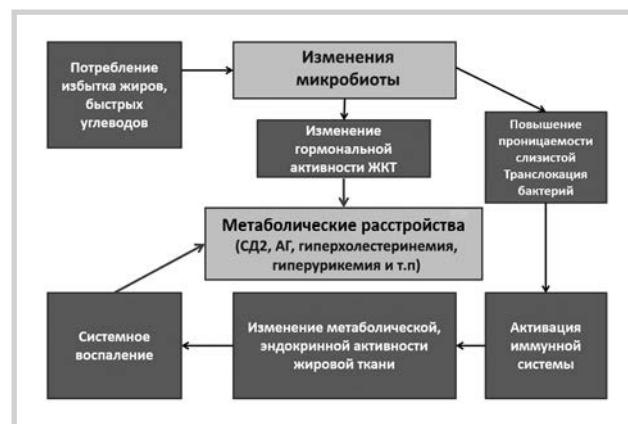
В предшествующих работах содержание *A. muciniphila* в кишечнике у пациентов с ожирением, СД 2-го типа, гипертонией, гиперхолестеринемией и заболеваниями печени было меньше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация *A. muciniphila* выше у пациентов со «здоровым» фенотипом ожирения, а снижение концентрации *A. muciniphila* может предшествовать развитию СД 2-го типа. Высокие кишечные концентрации *A. muciniphila* ассоциированы с более выраженной эффективностью диетотерапии в плане снижения массы тела и улучшением гомеостаза глюкозы, что также отмечается на фоне терапии метформином. В исследованиях у пациентов с СД 2-го типа выявлено, что назначение метформина и бariatрические хирургические вмешательства способствуют статистически значимому увеличению концентрации *A. muciniphila* в кишечнике [30].

В табл. 3 представлены данные о концентрации бактерии *A. muciniphila* у пациентов с различными клиническими состояниями.

Выявленные в исследовании отрицательные эффекты, отмечающиеся на фоне увеличения концентрации *B. thetaiotaomicron*, *C. perfringens*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *F. nucleatum*, *P. micra*, *P. vulgaris/mirabilis*, могут быть обусловлены возникновением феномена повышенной проницаемости слизистой оболочки, транслокацией бактериальных метаболитов, включая липополисахариды, изменением гормональной активности кишечника и иммунной реактивности макроорганизма. Описанные выше сдвиги провоцируют развитие системного воспаления, в том числе на уровне жировой ткани, обуславливая возникновение метаболических нарушений.

Потенциальное влияние микробиоты на риск развития ассоциированных с ожирением заболеваний представлено на рисунке.

Выявленные особенности кишечной микробиоты у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и СД 2-го типа позволяют предположить, что подходы, направленные на повышение концентрации *A. muciniphila* и *Lactobacillus* spp. и снижение концентрации бактериодов, *E. coli*, *S. Aureus*, могут способствовать уменьшению ожирения и облегчению течения ассоциированных заболеваний. В проведенных исследованиях продемонстрировано, что подходы, ведущие к увеличению содержания *A. muciniphila*, оказывают позитивное влияние на компонентный состав и метаболические процессы в организме экспериментальных животных. Употребление в пищу пре-



Кишечная микробиота и метаболические расстройства, ассоциированные с ожирением.

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; АГ — артериальная гипертензия.

Gut microbiota and metabolic disorders, associated with obesity.
ЖКТ — gastrointestinal tract; СД2 — type 2 diabetes mellitus; АГ — arterial hypertension.

биотиков (инулина, некоторых полифенолов) способствует увеличению концентрации *A. muciniphila* и ассоциировано с уменьшением проницаемости кишечного барьера, снижением жировой массы и уменьшением инсулинерезистентности [30, 31]. С целью уменьшения концентрации в кишечнике *B. thetaiotaomicron*, *C. perfringens*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *F. nucleatum*, *P. micra*, *P. vulgaris/mirabilis* и *E. coli*. потенциально эффективным может быть использование санирующих кишечник препаратов.

Заключение

В ходе исследования продемонстрировано, что концентрация ряда кишечных бактерий взаимосвязана с величиной окружности талии, наличием сахарного диабета 2-го типа, уровнем глюкозы, инсулина, липопротеидов высокой плотности, прямого билирубина, С-реактивного белка, клиническими симптомами и качеством жизни.

Взаимосвязи отдельных представителей кишечного микробиома и различных характеристик макроорганизма нуждаются в дальнейшем изучении. Нередкой сложностью при оценке полученных данных является невозможность определить направленности выявленной связи между содержанием отдельных бактерий и различными характеристиками макроорганизма: изменение ли содержа-

ния отдельной бактерии или группы бактерий способствовало возникновению патологического состояния или патологическое состояние определило изменение кишечно-го микробиома?

Нерешенным остается вопрос, что в большей степени определяет состояние макроорганизма: общий состав фи-лума или характеристики более мелких таксономических уровней — родов и видов. Так, в ряде исследований показано, что возникновение таких заболеваний, как ожирение и диабет, ассоциировано с нарушением соотношения между *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [32]. Выдвигаются теории, что основное внимание необходимо уделять не бактериальным агентам, а концентрации ключевых метаболитов микробиоты (бутират, пропионат, желчные кислоты и т.д.) [33].

Поскольку в настоящее время наблюдается пандемия ожирения и метаболического синдрома, то дальнейшее изучение микробиоты желудочно-кишечного тракта, по-

тенциальных механизмов влияния на ее количественные и качественные характеристики будет способствовать оптимизации терапии ожирения и ассоциированных с ожирением заболеваний.

Участие авторов: концепция и дизайн — Н.В. Бакулина, С.В. Тихонов, Е.И. Ермоленко, М.П. Котылева, В.И. Симаненков, А.Н. Суворов; сбор и обработка материала — С.В. Тихонов, Ю.Г. Топалова; лабораторная часть (исследование микробиоты методом ПЦР-РВ) — М.П. Котылева, Н.С. Лавренова, Е.И. Ермоленко; статистическая обработка данных — С.В. Тихонов; написание текста — С.В. Тихонов, Ю.Г. Топалова, А.Н. Суворов; редактирование — Н.В. Бакулина, Е.И. Ермоленко, В.И. Симаненков, А.Н. Суворов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. *Ожирение и избыточный вес.* 09.06.21. Ссылка активна на 19.12.21.
Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. *Ozhirenie i izbytochnyj ves.* 09.06.21. Accessed December 12, 2021. (In Russ.).
<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Vidyasagar AL, Siddiqi K, Kanaan M. Use of smokeless tobacco and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2016;23(18):1970-1981.
<https://doi.org/10.1177/2047487316654026>
3. Баланова Ю.А., Шальнova С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.В. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2018;6:123-130.
Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Imaeva AE, Kontseva AV, Muromtseva GA, Kapustina AV, Evstifeeva SE, Drapkina OV. Obesity in the Russian population — prevalence and associations with risk factors of chronic non-communicable diseases. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2018;6:123-130. (In Russ.).
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet.* 2016; 387(10026):1377-1396.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
5. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение. Ссылка активна на 19.12.21.
Vsemirnaya organizaciya zdravooohraneniya. *Ozhirenie.* Accessed December 12, 2021. (In Russ.).
https://www.who.int/ru/health-topics/obesity#tab=tab_1
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исааков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогода С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Руяtkina Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошнина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(1):5-99.
Dedov II, Shestakova MV, Melnicenko GA, Mazurina NV, Andreeva EN, Bondarenko IZ, Gusova ZR, Dzgoeva FKh, Eliseev MS, Ershova EV, Zhuravleva MV, Zakharchuk TA, Isaakov VA, Klepikova MV, Komshilova KA, Krysanova VS, Nedogoda SV, Novikova AM, Ostroumov OD, Pereverzhev AP, Rozhivyanov RV, Romantsova TI, Ruyatkin LA, Salasyuk AS, Sasunova AN, Smetanina SA, Starodubova AV, Suplotosva LA, Tkacheva ON, Troshina EA, Khamoshina MV, Chechelnitskaya SM, Shestakova EA, Sheremet'eva EV. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Ozhirenie i metabolizm.* 2021;18(1):5-99. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/omet12714>
7. Мамедов М.Н. Консенсус международной федерации диабета по определению метаболического синдрома: факты и комментарии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2009;5(6):47-50.
Mamedov MN. Consensus of the International Diabetes Federation on the definition of metabolic syndrome: facts and comments. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2009;5(6):47-50. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2009-5-6-47-50>
8. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine.* 2013;159(11):758-769.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008>
9. Stanislawska MA, Dabelea D, Langer LA, Wagner BD, Lozupone CA. Gut microbiota phenotypes of obesity. *NPJ Biofilms and Microbiomes.* 2019; 5(1):18.
<https://doi.org/10.1038/s41522-019-0091-8>
10. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ермоленко Е.И., Деканова В.Д., Котылева М.П., Лавренова Н.С., Воропаева Л.С., Коржева М.Д., Суворов А.Н., Цапиева А.Н. Эффективность и безопасность автопробиотической терапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа. *Медицинский алфавит.* 2020;30(1):48-53.
Simanenkov VI, Bakulina NV, Tikhonov SV, Ermolenko EI, Dekkanova VD, Kotyleva MP, Lavrenova NS, Voropaeva LS, Korzheva MD, Suvorov AN, Tsapieva AN. Efficacy and safety of autoprobiotic therapy in patients with type II diabetes mellitus. *Meditinskij alfavit.* 2020;30(1):48-53. (In Russ.).
<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-48-53>
11. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turroni F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arboleya Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, de Vos W, Gueimonde M, Margolles A, van Sinderen D, Ventura M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR.* 2017;81(4):e00036-17.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>
12. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022-1023.
<https://doi.org/10.1038/4441022a>
13. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480-484.
<https://doi.org/10.1038/nature07540>
14. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulaing J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechet C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariaz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Méreux A, Melo Mi-

- nardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Valera E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
15. Liaqat I, Ali NM, Arshad N, Sajjad S, Rashid F, Hanif U, Ara C, Ulfat M, Andleeb S, Awan UF, Bibi A, Mubin M, Ali S, Tahir HM, Ul-Haq I. Gut dysbiosis, inflammation and type 2 diabetes in mice using synthetic gut microbiota from diabetic humans. *Brazilian Journal of Biology*. 2021;83:e242818. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.242818>
16. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, de Vos WM, Cani PD. Crosstalk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(22):9066-9071. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>
17. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание. Под ред. акад. РАМН Шевченко Ю.Л. М.: ОЛМА Медиа Групп; 2007. Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine*. 2-e izdanie. Pod red. akad. RAMN Shevchenko Yu.L. M.: OLMA Media Grupp; 2007. (In Russ.).
18. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31(3):160-168. <https://doi.org/10.1159/000066239>
19. Van Strien T, Oosterveld P. The children's DEBQ for assessment of restrained, emotional, and external eating in 7- to 12-year-old children. *The International Journal of Eating Disorders*. 2008;41(1):72-81. <https://doi.org/10.1002/eat.20424>
20. Wiklund IK, Fullerton S, Hawkey CJ, Jones RH, Longstreth GF, Mayer EA, Peacock RA, Wilson IK, Naesdal J. An irritable bowel syndrome-specific symptom questionnaire: development and validation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2003;38(9):947-954. <https://doi.org/10.1080/00365520310004209>
21. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992;305(6846):160-164. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6846.160>
22. O'Neill LAJ, Dinarello CA. The IL-1 receptor/toll-like receptor superfamily: crucial receptors for inflammation and host defense. *Immunology Today*. 2000;21(5):206-209. [https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(00\)01611-x](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(00)01611-x)
23. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*. 2012;3(4):279-288. <https://doi.org/10.4161/gmic.19625>
24. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры. *Терапевтический архив*. 2015;88(9):135-142.
25. Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyachi S, Kobayashi M, Hirasawa A, Tsujimoto G. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(19):8030-8035. <https://doi.org/10.1073/pnas.1016088108>
26. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Arts D, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 2009;461(7268):1282-1286. <https://doi.org/10.1038/nature08530>
27. Byndloss MX, Olsen EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Loken KL, Torres TP, Byndloss AJ, Faber F, Gao Y, Litvak Y, Lopez CA, Xu G, Napoli E, Giulivi C, Tsolis RM, Revzin A, Lebrilla CB, Bäumler AJ. Microbiota-activated PPAR-g signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science*. 2017;357(6351):570-575. <https://doi.org/10.1126/science.aam9949>
28. Jang YJ, Kim WK, Han DH, Lee K, Ko G. *Lactobacillus fermentum* species ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis by regulating the immune response and altering gut microbiota. *Gut Microbes*. 2019;10(6):696-711. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1589281>
29. Song P, Yang D, Wang H, Cui X, Si X, Zhang X, Zhang L. Relationship between Intestinal Flora Structure and Metabolite Analysis and Immunotherapy Efficacy in Chinese NSCLC Patients. *Thoracic Cancer*. 2020;11(6):1621-1632. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13442>
30. Yassour M, Lim MY, Yun HS, Tickle TL, Sung J, Song YM, Lee K, Franszosa EA, Morgan XC, Gevers D, Lander ES, Xavier RJ, Birren BW, Ko G, Huttenhower C. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes. *Genome Medicine*. 2016;8(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0271-6>
31. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, Kayser BD, Levenez F, Chiloux J, Hoyle L; MICRO-Obes Consortium, Dumas ME, Rizkalla SW, Doré J, Cani PD, Clément K. Akkermansia muciniphila an improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2016;65(3):426-436. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778>
32. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
33. Vandepitte D, Kathagen G, D'hoe K, Vieira-Silva S, Valles-Colomer M, Sabino J, Wang J, Tito RY, De Commer L, Darzi Y, Vermeire S, Falony G, Raes J. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load. *Nature*. 2017;551(7681):507-511. <https://doi.org/10.1038/nature24460>

Поступила 25.01.2022

Received 25.01.2022

Принята к печати 28.04.2022

Accepted 28.04.2022