

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.34-008-053.6

DOI: 10.17816/pmj4135-14

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Т.С. Душина, С.М. Кляшев, Л.А. Суплотова, Е.Ф. Дороднева, М.В. Николенко*

Тюменский государственный медицинский университет, Российская Федерация

CHARACTERISTICS OF INTESTINAL MICROBIOTA PARAMETERS IN YOUNG PEOPLE WITH METABOLIC SYNDROME

T.S. Dushina, S.M. Klyashev, L.A. Suplotova, E.F. Dorodneva, M.V. Nikolenko*

Tyumen State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучить особенности микробиоты толстой кишки, а также ассоциации микробных представителей с антропометрическими, анамнестическими и биохимическими параметрами у молодых пациентов с метаболическим синдромом.

© Душина Т.С., Кляшев С.М., Суплотова Л.А., Дороднева Е.Ф., Николенко М.В., 2024

тел.: +7 952 341 47 46

e-mail: dr.dushina@mail.ru

[Душина Т.С. (*контактное лицо) – ассистент кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-6329-593X; Кляшев С.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-7739-3859 ORCID; Суплотова Л.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-9253-8075; Дороднева Е.Ф. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7203-5729; Николенко М.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, заведующая лабораторией микробиома, регенеративной медицины и клеточных технологии Университетского НИИ биомедицины и медицинской биотехнологии, ORCID: 0000-0002-1099-0656].

© Dushina T.S., Klyashev S.M., Suplotova L.A., Dorodneva E.F., Nikonenko M.V., 2024

tel. +7 952 341 47 46

e-mail: dr.dushina@mail.ru

[Dushina T.S. (*contact person) – Assistant of the Department of Therapy with Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics Courses, ORCID: 0000-0002-6329-593X; Klyashev S.M. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Therapy with Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics Courses, ORCID: 0000-0001-7739-3859; Suplotova L.A. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Therapy with Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics Courses, ORCID: 0000-0001-9253-8075; Dorodneva E.F. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Faculty Therapy, ORCID: 0000-0001-7203-5729; Nikolenko M.V. – DSc (Biology), Professor of the Department of Microbiology, Head of the Laboratory of Microbiome, Regenerative Medicine and Cell Technology of the University Research Institute of Biomedicine and Medical Biotechnology, ORCID: 0000-0002-1099-0656].

Материалы и методы. Проведено одноцентровое, одномоментное, контролируемое исследование с участием 118 молодых людей, из них у 87 человек диагностировано ожирение и у 31 человека нормальная масса тела, которые составляли группу контроля («К»). Из 87 пациентов с ожирением 43 человека (49,4 %) входили в группу «МС-», 44 человека (50,6 %) имели метаболический синдром и составляли группу «МС+». При стратификации групп руководствовались критериями NCEP ATP III. Всем участникам проводился биохимический анализ крови, а также оценка состояния микробиоты толстой кишки методом ПЦР («Колонофлор-16 (премиум)»). Для статистических расчетов был использован пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010, IBM SPSS Statistics 26.0. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

Результаты. В группе «МС+», по сравнению с лицами из группы «К», статистически значимо чаще выявляется *Fusobacterium nucleatum* (семейство *Fusobacteriaceae*) (40,5 %). Выявлены различия в бактериальном составе микробиоты кишечника между двумя группами лиц с ожирением, в частности, в группе «МС+» отмечалось достоверное снижение бактерий рода *Bifidobacterium* (семейство *Bifidobacteriaceae*), *Prevotella* (семейство *Prevotellaceae*) и *Faecalibacterium prausnitzii* (семейство *Ruminococcaceae*) ($p \leq 0,05$). Кроме того, установлены корреляционные закономерности между видовым и родовым составом микробиоты, с одной стороны, и возрастом, индексом массы тела, окружностью талии, окружностью бедер, продолжительностью грудного вскармливания, показателями углеводного (глюкоза, инсулин, индекс НОМА-IR) и липидного (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды высокой плотности) обмена, СРБ – с другой.

Выводы. Микробиота толстой кишки у пациентов с ожирением, характеризуется изменениями провоспалительного характера. В наибольшей степени эти изменения свойственны для метаболически нездорового фенотипа ожирения. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для определения механизмов, лежащих в основе влияния бактериально-грибковых ассоциаций на обмен веществ у лиц с ожирением, поскольку эти механизмы, вероятно, играют ключевую роль в развитии метаболических заболеваний.

Ключевые слова. Микробиота кишечника, «Колонофлор-16 (премиум)», ожирение, метаболический синдром.

Objective. To study the features of the colon microbiota, as well as the associations of microbial representatives with anthropometric, anamnestic and biochemical parameters in young patients with metabolic syndrome.

Materials and methods. 118 young people took part in a single-center, one stage, controlled study. 87 of them were diagnosed with obesity, and 31 people with normal body weight formed the control group (“C”). 87 obese patients were divided into 2 groups: “MS-” which consisted of 43 people (49.4 %), and “MS+” including 44 people (50.6 %) with metabolic syndrome. When stratifying the groups, the NCEP ATP III criteria were used. Blood for biochemical test was taken from all the participants, and the condition of the colon microbiota was assessed using polymerase chain reaction («Colonoflor-16 (premium)»). The Microsoft Excel 2010 and IBM SPSS Statistics 26.0 application software package were used for statistical calculations. The results were evaluated as statistically significant at a level of $p < 0.05$.

Results. In the MS+ group *Fusobacterium nucleatum* (*Fusobacteriaceae* family) was detected statistically significantly more often than in individuals from group “C” (40.5 %). Differences in the bacterial composition of the intestinal microbiota between two groups of obese people were revealed: in the “MS+” group there was a significant decrease in bacteria of the genus *Bifidobacterium* (*Bifidobacteriaceae* family), *Prevotella* (*Prevotellaceae* family) and *Faecalibacterium prausnitzii* (*Ruminococcaceae* family) ($p < 0.05$). In addition, correlation patterns between the species and generic composition of the microbiota on the one hand and age, BMI, waist circumference, hip circumference, breastfeeding duration, indicators of carbohydrate (glucose, insulin, HOMA-IR index) and lipid (total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, very low-density lipoproteins, high-density lipoproteins) metabolism, CRP on the other hand have been established.

Conclusions. The colon microbiota in obese patients is characterized by proinflammatory changes. For the metabolically unhealthy phenotype of obesity these changes are most characteristic. It is clear that further research is needed to determine the mechanisms underlying the influence of bacterial-fungal associations on metabolism in obese individuals, as these mechanisms are likely to play a key role in the development of metabolic diseases.

Keywords. Intestinal microbiota, Colonoflor-16 (premium), obesity, metabolic syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ожирения и связанных с ним заболеваний растет во всем мире¹. Ожирение является основным фактором риска метаболических заболеваний. В последнее время активно используется понятие «метаболически здорового ожирения» (МЗО), под которым подразумевается отсутствие компонентов метаболического синдрома у человека с ожирением [1]. Лица с МЗО характеризуются более низкой степенью системного воспаления, более благоприятными профилями состояния иммунной системы и функции печени [2]. Однако МЗО является состоянием, которое со временем перерастает в метаболический синдром (МС): так, примерно от 30 до 50 % людей с МЗО переходят в состояние «метаболически нездорового ожирения» (МНЗО) в течение 4–20 лет наблюдения [3].

В последнее время все более активно обсуждается теория участия микробиоты кишечника в развитии ожирения и метаболического синдрома. Начало этому положила серия исследований, проведенных в 2007 г. Cani и соавт. Учёные установили, что хроническое потребление продуктов с высоким содержанием жиров (англ. high-fat diet, HFD) приводит к повышению проницаемости кишечного барьера, влекущего за собой повышенную проницаемость для побочных продуктов метаболизма бактерий и прочих антигенов, в частности бактериальных липополисахаридов (ЛПС), в системный кровоток с развитием так называемой метаболической эндотоксемии [4]. Бактериальные ЛПС, активируя TLRs (англ. Toll-like receptors, Толл-подобные рецепторы), приводят к иммунному ответу, нарушающему чувствительность к инсулину, ингибируют нормальную

гликемическую реакцию. Таким образом, центральная роль кишечной проницаемости при хроническом низкоуровневом воспалении делает микробиоту центральным звеном в инициировании метаболических нарушений. На сегодняшний день, несмотря на то, что мы можем четко установить причинно-следственную связь между микробными профилями кишечника и метаболическим синдромом в экспериментах на животных, связь между ними в человеческом организме представляется не столь однозначной и требует дальнейшего изучения. Таким образом, для уточнения роли микробиоты в формировании метаболических нарушений, а также в профилактике и лечении метаболического синдрома необходимы дальнейшие клинические исследования.

Цель исследования – изучить особенности микробиоты толстой кишки, а также ассоциации микробных представителей с антропометрическими, анамнестическими и биохимическими параметрами у молодых пациентов с метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе клиники Тюменского государственного медицинского университета проведено одноцентровое, одномоментное, поперечное, контролируемое исследование с участием 118 молодых людей, из них 87 – это пациенты с ожирением, 31 человек имели нормальную массу тела и входили в группу контроля («К»). Пациенты с ожирением, в свою очередь, были поделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома. 43 человека с ожирением (49,4 %) были метаболически здоровы и входили в группу «МС-», 44 человека (50,6 %) имели метаболический синдром и составляли группу «МС+». Стратификация групп проводилась на основании критериев NCEP ATP III.

¹ World Obesity Atlas. World Obesity Federation; 2022, available at: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022>

Критерии включения для больных с ожирением. Возраст от 18 до 44 лет, подписание информированного согласия, ИМТ более 30 кг/м², отсутствие соматической патологии.

Критерии включения для лиц группы контроля. Возраст от 18 до 44 лет, подписание информированного согласия, нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²), отсутствие соматической патологии.

Критерии невключения. Острые воспалительные заболевания в течение последнего месяца, применение препаратов, влияющих на микробный состав и моторику кишечника за последние 3 месяца, беременность/лактация, злоупотребление алкоголем.

Каждому участнику предоставлялась для самостоятельного заполнения анкета, специально разработанная под цели и задачи данного исследования. Всем участникам исследования проводились антропометрические обследования.

Биохимическое обследование включало в себя определение общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), уровня глюкозы, СРБ. Исследование биохимических показателей проводилось на биохимическом анализаторе BS-380 Mindray (Китай). Уровень гликированного гемоглобина определяли с использованием реагента EKF-diagnostic GmbH (Германия) на анализаторе Quo-Lab Analyser System (Германия). Уровень инсулина выявляли с использованием набора реактивов для ИФА фирмы ЗАО «ДРГ Техсистемс» (Россия). Всем исследуемым проводился расчет индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR) и оценки функционирования β -клеток (НОМА- β). Оценка состояния микробиоты толстой кишки проведена методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

(ПЦР-РВ) с применением набора реактивов «Колонофлор-16 (премиум)» (ООО «АльфаЛаб», Россия) с флуоресцентной детекцией результатов амплификации BioRad CFX96 (США). Анализы выполнены на базе клинико-биохимической лаборатории Университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России (зав. лабораторией – канд. мед. наук Н.Ю. Южакова).

Настоящее исследование проведено в соответствии с протоколом, одобренным комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава РФ от 13 марта 2023 г.

Для статистических расчетов использован пакет прикладных программ Microsoft Exel 2010, IBM SPSS Statistics 26.0. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$) с использованием критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Для оценки и выявления связей между переменными применяли метод ранговой корреляции Спирмена. При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов группы «МС-» составлял 25 [22; 31] лет, пациентов с «МС+» 32,5 [25; 40] г. ($p = 0,002$). Средний возраст группы контроля – 29 [26; 34] лет, статистически значимо не отличался от группы «МС+» и «МС-» ($p = 0,310$ и $p = 0,100$ соответственно). Участники исследования всех трёх групп достоверно не отличались по половому признаку. Пациенты с ожирением, составляющие группы «МС-» и «МС+» статистически значимо не отличались по ИМТ ($p = 0,848$), ОТ (у мужчин $p = 0,898$, у женщин $p = 0,225$), ОБ (у мужчин $p = 0,976$, у женщин $p = 0,513$), уровню систолического АД ($p = 0,506$), и диастолического АД

($p = 0,319$), но статистически значимо отличались от группы контроля по всем перечисленным параметрам.

По уровню ОХ группы «К», «МС-» и «МС+» не имели статистически значимых различий ($p = 0,310$). Уровень ЛПНП статистически значимо не отличался в группах «МС-» и «МС+» ($p = 0,413$), однако был статистически выше в группе «МС-» ($p = 0,016$) и «МС+» ($p = 0,001$), по сравнению с группой «К». Все три группы статистически значимо отличались друг от друга по уровню ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, а также индексу АТГ ($p < 0,001$). Таким образом, у пациентов с метаболически нездоровым фенотипом ожирения выявлялся наиболее атерогенный профиль липидов плазмы, характеризующийся достоверным повышением ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ и АТГ индекса, а также значимым снижением ХСЛПВП. Уровень глюкозы статистически значимо отличался в группах «К» и «МС+» ($p < 0,001$), «МС-» и «МС+» ($p = 0,015$), в группах «К» и «МС-» статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,140$). Уровни инсулина, расчетных индексов НОМА-IR, НОМА-β, а также СРБ статистически значимо различались между группами «К» и «МС-» ($p < 0,001$), «К» и «МС+» ($p < 0,001$), в то время как различия между группами «МС-» и «МС+» были статистически незначимы. Однако необходимо отметить отчетливую тенденцию к повышению уровня инсулина, индекса НОМА-IR и HbA1C в группе лиц «МС+».

При анализе микробиоты кишечника, обнаружены различия в зависимости от метаболического статуса у лиц с ожирением (таблица). При сопоставлении микробиоты групп «К» и «МС+» выявлено, что *F. nucleatum* (семейство *Fusobacteriaceae*) статистически чаще обнаруживался у пациентов с «МС+» (40,5 %), по сравнению с лицами из группы «К» (10,3 %) ($p = 0,018$). Известно, что *Fusobacterium* spp. синтезируют значительное количество бутирата, являющегося

основным источником энергии для колоноцитов, с другой же стороны, *F. Nucleatum* является мощным провоспалительным и протуморогенным агентом [5] за счет усиления секреции цитокинов, таких как IL-1β, IL-6 и IL-17, повышения экспрессии различных TLRs, активации сигнального пути STAT3 (англ. signal transducer and activator of transcription 3, трансдуктор сигнала и активатор транскрипции 3), усиления пролиферации CD4⁺ Т-клеток и дифференцировки в Th-1 и Th-17 [6]. Данный микроорганизм способен нарушать целостность эпителиального барьера и увеличивать кишечную проницаемость за счет подавления экспрессии белков плотных контактов – zonula occludens-1 (ZO-1) и окклюдина, которые являются маркерами барьерной функции слизистой оболочки кишечника. Между группами имеются отличия в частоте встречаемости *A. muciniphila* (семейство *Akkermansiaceae*) ($p = 0,013$). Хотя различия в распространенности ее в группах «К» и «МС-» ($p = 0,171$), а также «МС-» и «МС+» ($p = 0,165$) недостоверны, статистическую значимость между группами «К» и «МС+» рассчитать не удалось вследствие недостаточной выборки. Однако *A. muciniphila* является важным видом, способным поддерживать барьерную функцию кишечника, тем самым снижая его проницаемость и транслокацию антигенных структур [7]. Поэтому данный вид в плане метаболических нарушений заслуживает дальнейшего изучения.

При количественной оценке уровня микроорганизмов отмечалось статистически значимое снижение бактерий рода *Bifidobacterium* (семейство *Bifidobacteriaceae*) ($p = 0,040$) в группе «МС+». Как показано в многочисленных исследованиях на животных, представители рода *Bifidobacterium* обладают выраженным противовоспалительным действием за счёт способности синтезировать антибактериальные пептиды –

**Сравнение количественных показателей филотипов микроорганизмов в кале
здоровых лиц и пациентов с учетом метаболического здоровья (Ме [Q₁; Q₃])**

Филотипы, количественные показатели	Контроль, <i>n</i> = 31	«МС-», <i>n</i> = 43	«МС+», <i>n</i> = 44	<i>p</i>
Общая бактериальная масса	$1 \cdot 10^{15}$ [$4 \cdot 10^{12}$; $3 \cdot 10^{13}$]	$1 \cdot 10^{15}$ [$3 \cdot 10^{12}$; $4 \cdot 10^{13}$]	$1 \cdot 10^{15}$ [$2 \cdot 10^{12}$; $4 \cdot 10^{13}$]	0,840
<i>Lactobacillus</i> spp.	$1 \cdot 10^7$ [$5 \cdot 10^6$; $3 \cdot 10^7$]	$9 \cdot 10^6$ [$2 \cdot 10^6$; $3 \cdot 10^7$]	$4 \cdot 10^6$ [$3 \cdot 10^5$; $2 \cdot 10^7$]	0,331
<i>Bifidobacterium</i> spp.	$3 \cdot 10^{10}$ [$1 \cdot 10^9$; $1 \cdot 10^{11}$]	$2 \cdot 10^{10}$ [$4 \cdot 10^9$; $2 \cdot 10^{11}$]	$5 \cdot 10^9$ [$4 \cdot 10^8$; $4 \cdot 10^{10}$]	0,022 $P_{K-MC-} = 1,000$ $P_{K-MC+} = 0,078$ $P_{MC-MC+} = 0,040$
<i>Escherichia coli</i>	$2 \cdot 10^8$ [$4 \cdot 10^7$; $7 \cdot 10^8$]	$6 \cdot 10^8$ [$1 \cdot 10^8$; $2 \cdot 10^9$]	$3 \cdot 10^8$ [$2 \cdot 10^7$; $2 \cdot 10^9$]	0,170
<i>Bacteroides</i> spp.	$1 \cdot 10^{15}$ [$4 \cdot 10^{12}$; $2 \cdot 10^{13}$]	$1 \cdot 10^{15}$ [$3 \cdot 10^{12}$; $3 \cdot 10^{13}$]	$1 \cdot 10^{15}$ [$2 \cdot 10^{12}$; $3 \cdot 10^{13}$]	0,928
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	$8 \cdot 10^{11}$ [$1 \cdot 10^{11}$; $2 \cdot 10^{12}$]	$3 \cdot 10^{11}$ [$1 \cdot 10^{11}$; $1 \cdot 10^{12}$]	$9,5 \cdot 10^{10}$ [$7 \cdot 10^9$; $4 \cdot 10^{11}$]	0,003 $P_{K-MC-} = 1,000$ $P_{K-MC+} = 0,006$ $P_{MC-MC+} = 0,030$
<i>Eubacterium rectale</i>	$8 \cdot 10^9$ [$4 \cdot 10^8$; $4 \cdot 10^{10}$]	$1 \cdot 10^{10}$ [$1,5 \cdot 10^9$; $1 \cdot 10^{11}$]	$3 \cdot 10^9$ [$8,5 \cdot 10^7$; $5 \cdot 10^{10}$]	0,171
<i>Acinetobacter</i> spp.	$8,5 \cdot 10^6$ [$2 \cdot 10^6$; $3 \cdot 10^7$]	$2 \cdot 10^7$ [$3 \cdot 10^6$; $7 \cdot 10^7$]	$6 \cdot 10^6$ [$2 \cdot 10^6$; $5 \cdot 10^7$]	0,294
<i>Roseburia inulinivorans</i>	$7 \cdot 10^9$ [$1 \cdot 10^8$; $2 \cdot 10^{10}$]	$7 \cdot 10^9$ [$5 \cdot 10^8$; $2 \cdot 10^{10}$]	$2 \cdot 10^9$ [$3 \cdot 10^7$; $2 \cdot 10^{10}$]	0,192
<i>Prevotella</i> spp.	$3 \cdot 10^7$ [$4 \cdot 10^6$; $4 \cdot 10^{10}$]	$3 \cdot 10^{10}$ [$1 \cdot 10^9$; $1 \cdot 10^{12}$]	$1 \cdot 10^9$ [$4 \cdot 10^6$; $2 \cdot 10^{11}$]	0,004 $P_{K-MC-} = 0,006$ $P_{K-MC+} = 0,374$ $P_{MC-MC+} = 0,036$
<i>Bacteroides thetaomicronn</i>	$2 \cdot 10^{10}$ [$4 \cdot 10^8$; $4 \cdot 10^{10}$]	$7 \cdot 10^9$ [$7 \cdot 10^8$; $2 \cdot 10^{10}$]	$3 \cdot 10^9$ [$2 \cdot 10^8$; $2 \cdot 10^{10}$]	0,654
<i>Ruminococcus</i> spp.	$2 \cdot 10^8$ [$3,5 \cdot 10^6$; $1 \cdot 10^9$]	$1,5 \cdot 10^8$ [$1 \cdot 10^7$; $3,5 \cdot 10^9$]	$2 \cdot 10^8$ [$9 \cdot 10^6$; $3 \cdot 10^9$]	0,743
<i>Streptococcus</i> spp.	$6,5 \cdot 10^6$ [$4 \cdot 10^5$; $4 \cdot 10^7$]	$3,5 \cdot 10^7$ [$4 \cdot 10^6$; $8 \cdot 10^8$]	$7 \cdot 10^6$ [$1 \cdot 10^6$; $1 \cdot 10^8$]	0,085
<i>Blautia</i> spp.	$2 \cdot 10^7$ [$2 \cdot 10^6$; $2 \cdot 10^8$]	$1 \cdot 10^8$ [$6 \cdot 10^7$; $2 \cdot 10^9$]	$1 \cdot 10^8$ [$3 \cdot 10^7$; $4 \cdot 10^9$]	0,313
<i>Enterobacter</i> spp.	$4 \cdot 10^7$ [$4 \cdot 10^5$; $2 \cdot 10^8$]	$2 \cdot 10^7$ [$5 \cdot 10^6$; $2 \cdot 10^8$]	$5 \cdot 10^6$ [$8 \cdot 10^5$; $4 \cdot 10^7$]	0,424
<i>Staphylococcus aureus</i>	$2,5 \cdot 10^6$ [$1 \cdot 10^6$; $1 \cdot 10^7$]	$1,65 \cdot 10^7$ [$1,5 \cdot 10^6$; $8,5 \cdot 10^7$]	$4,5 \cdot 10^6$ [$1,5 \cdot 10^6$; $8,5 \cdot 10^6$]	0,752
<i>Parvimonas micra</i>	$2,5 \cdot 10^8$ [$7,5 \cdot 10^5$; $4,5 \cdot 10^{16}$]	$3 \cdot 10^9$ [$9 \cdot 10^5$; $1 \cdot 10^{11}$]	$3 \cdot 10^6$ [$1 \cdot 10^6$; $1,7 \cdot 10^8$]	0,987
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	$2 \cdot 10^7$ [$2 \cdot 10^5$; $7 \cdot 10^6$]	$1 \cdot 10^9$ [$5 \cdot 10^5$; $4 \cdot 10^6$]	$8 \cdot 10^7$ [$3 \cdot 10^5$; $3 \cdot 10^6$]	0,578
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	$1,2 \cdot 10^4$ [$4 \cdot 10^3$; $2 \cdot 10^4$]	$2 \cdot 10^9$ [$7 \cdot 10^5$; $2 \cdot 10^6$]	$3 \cdot 10^4$ [$2 \cdot 10^3$; $1 \cdot 10^8$]	–
<i>Akkermansia muciniphila</i>		$1 \cdot 10^{10}$ [$3 \cdot 10^6$; $4 \cdot 10^{10}$]	–	–

бактериоцины, линолевую кислоту, ацетат. Исследования, проведенные на животных, показали, что добавление *Bifidobacterium spp.* снижает бактериальную транслокацию, приводя тем самым к уменьшению эндотоксемии, нормализации метаболических параметров [8]. В рандомизированном параллельном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием лиц с абдоминальным ожирением Anna Pedret и соавт. показали, что приём *Bifidobacterium Animalis* subsp. приводил к уменьшению окружности талии, соотношения окружности талии к росту, индекса конусности, индекса массы тела [9]. В группе «МС+» обнаружено также статистически значимое снижение еще одного рода бактерий *Prevotella* (семейство *Prevotellaceae*) ($p = 0,036$). Данные бактерии участвуют в обеспечении целостности кишечного барьера, что связано с их способностью разрушать муцины, которые составляют слой слизистой оболочки, окружающий стенки пищеварительного тракта. В то же время бактерии этого рода обладают провоспалительными свойствами, реализующимися через способность стимулировать выработку провоспалительных цитокинов IL-8, IL-6 эпителиальными клетками [10].

В группе лиц «МС+», достоверно снижено количество *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prau*) ($p = 0,030$) (семейство *Ruminococcaceae*). Количество *F. prau* было также ниже, по сравнению с таковым в группе контроля ($p = 0,006$). Как известно, *F. prau* является одной из основных бактерий, продуцирующей бутират, с чем связывают ее выраженные противовоспалительные свойства. В частности, противовоспалительный эффект был продемонстрирован в клетках Caco-2 в исследовании Сокола и соавт. у мышей с индуцированным колитом [11]. Метаболиты, секретируемые *F. prau*, блокировали активацию ядерного фактора «каппа-би»

(NF-κB) и снижали выработку провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF)-α, интерлейкины IL-12 и IL-8, в то же время стимулируя секрецию противовоспалительного IL-10. В исследовании Furet и соавт. [12] показана устойчивая корреляция между *F. prau* и вялотекущим воспалением, которая демонстрировала отрицательную взаимосвязь с сывороточными концентрациями циркулирующих воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (CRP) и IL-6. Кроме того, *F. prau* играют важную роль в системе целостности кишечного барьера путём поддержания белковых плотных контактов, стимуляции экспрессии ZO-1 и пролиферации эпителиальных клеток толстой кишки [13].

При проведении корреляционного анализа выявлены многочисленные взаимосвязи определенных микроорганизмов с антропометрическими, биохимическими параметрами и анамнестическими данными. Обнаружена отрицательная корреляция общей бактериальной массы ($r = -0,336$; $p = 0,030$), *Lactobacillus spp.* ($r = -0,365$; $p = 0,018$), *E. coli* ($r = -0,310$; $p = 0,046$), *Bacteroides* ($r = -0,305$; $p = 0,050$), *Acinetobacter* ($r = -0,469$; $p = 0,002$), положительная корреляция *S. aureus* ($r = 0,614$; $p = 0,034$) и *P. micra* ($r = 0,715$; $p = 0,046$) с возрастом. Эти данные можно считать косвенным подтверждением гипотезы уменьшения разнообразия и активных свойств микробиоты с увеличением возраста пациентов.

Качественный и количественный состав филумов микробиоты демонстрировал тесные корреляционные зависимости с антропометрическими параметрами у пациентов с ожирением. Так, с ИМТ были выявлены положительные корреляционные взаимосвязи с *Bifidobacterium* ($r = 0,375$; $p = 0,014$), *Bacteroides* ($r = 0,310$; $p = 0,045$), *Acinetobacter* ($r = 0,342$; $p = 0,027$), и отрицательная корреляция – с *F. nucleatum* ($r = -0,522$; $p = 0,031$).

Величина ОТ положительно коррелировала с *Lactobacillus* spp. ($r = 0,328$; $p = 0,034$), *Bifidobacterium* spp. ($r = 0,412$; $p = 0,007$), отрицательная корреляционная взаимосвязь была обнаружена с *Ruminococcus* spp. ($r = -0,387$; $p = 0,031$). Величина ОБ положительно коррелировала с общей бактериальной массой ($r = 0,368$; $p = 0,017$), *Lactobacillus* spp. ($r = 0,387$; $p = 0,011$), *Bifidobacterium* spp. ($r = 0,443$; $p = 0,003$), *Bacteroides* spp. ($r = 0,335$; $p = 0,030$), *B. thetaomicon* ($r = 0,359$; $p = 0,029$), *Acinetobacter* spp. ($r = 0,388$; $p = 0,011$), *E. rectale* ($r = 0,316$; $p = 0,047$).

Определяющую роль грудного вскармливания на формирование качественного и количественного состава микробиоты подтверждало наличие отрицательных корреляционных зависимостей с *Lactobacillus* spp. ($r = -0,335$; $p = 0,035$), *B. thetaomicon* ($r = -0,356$; $p = 0,036$), *F. nucleatum* ($r = -0,573$; $p = 0,026$). В ходе исследования также установлены положительная корреляция *Blautia* spp. с уровнем глюкозы ($r = 0,419$; $p = 0,041$), *E. rectale* с инсулином ($r = 0,357$; $p = 0,024$) и индексом НОМА-IR ($r = 0,343$; $p = 0,030$), а также *Streptococcus* spp. с продолжительностью ожирения ($r = 0,537$; $p = 0,004$).

Значимые корреляции были обнаружены с показателями липидного обмена: так, *S. aureus* положительно коррелировал с ТГ ($r = 0,749$; $p = 0,005$), ЛПВП ($r = 0,597$; $p = 0,040$) и ЛПОНП ($r = 0,749$; $p = 0,005$). *M. Smithii* – с ЛПВП ($r = 0,810$; $p = 0,015$). Отрицательные корреляционные зависимости были выявлены у *Acinetobacter* spp. с ОХ ($r = -0,319$; $p = 0,039$) и ТГ ($r = -0,316$; $p = 0,042$), а также *Streptococcus* spp. с ОХ ($r = -0,402$; $p = 0,038$). Заслуживают также внимания выявленные корреляционные зависимости такого важного фактора, характеризующего воспаление, как СРБ. При анализе выявлена положительная корреляция СРБ с ИМТ ($r = 0,317$, $p = 0,036$), а также СРБ с *Acinetobacter* spp. ($r = 0,314$; $p = 0,043$).

ВЫВОДЫ

Микробиота толстого кишечника у пациентов с ожирением характеризуется изменениями провоспалительного характера. В наибольшей степени эти изменения свойственны для метаболически нездорового фенотипа ожирения. В частности, в группе «МС+», по сравнению с лицами из группы «К», статистически чаще выявляются *F. nucleatum* (семейство *Fusobacteriaceae*) (40,5 %). Кроме того, в группе «МС+», по сравнению с группой «МС-», отмечалось статистически значимое снижение бактерий родов *Bifidobacterium* (семейство *Bifidobacteriaceae*), *Prevotella* (семейство *Prevotellaceae*). На уровне вида в группе лиц «МС+» достоверно снижено количество *F. prau* (семейство *Ruminococcaceae*). Были выявлены корреляции представителей микрофлоры с возрастом, ИМТ, ОТ, ОБ, продолжительностью грудного вскармливания, показателями углеводного (глюкоза, инсулин, индекс НОМА-IR), липидного (ОХ, ТГ, ЛПОНП, ЛПВП) обмена, СРБ.

Очевидно, необходимы дальнейшие исследования для определения механизмов, лежащих в основе влияния бактериально-грибковых ассоциаций на обмен веществ у лиц с ожирением, поскольку эти механизмы, вероятно, играют ключевую роль в развитии метаболических заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Ким О.Т., Неймарк А.Е. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов: коллективная монография. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; ООО «Силицея-Полиграф». 2021; 174 / *Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Kim O.T., Neymark A.E. Ozhirenie: otsenka i taktika vedeniya patsientov. Kollektivnaya monografiya.*

Moscow: FGBU «NMCz TPM» Minzdrava Rossii; OOO «Siliceya-Poligraf»; 2021 (in Russian).

2. *Iacobini C., Pugliese G., Blasetti Fantauzzi C., Federici M., Menini S.* Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019; 92: 51–60. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.

3. *Kowari M., Panagiotakos D.B., Yannakoulia M., Georgousopoulou E., Critselis E., Chrysoboou C., Tousoulis D., Pitsavos C.* ATTICA Study Investigators. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study. *Metabolism*. 2019; 93: 18–24. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.01.003.

4. *Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A.M., Fava F., Tuohy K.M., Chabo C., Waget A., Delmée E., Cousin B., Sulpice T., Chamontin B., Ferrières J., Tanti J.F., Gibson G.R., Casteilla L., Delzenne N.M., Alessi M.C., Burcelin R.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56 (7): 1761–1772. DOI: 10.2337/db06-1491.

5. *Engevik M.A., Danhof H.A., Ruan W., Engevik A.C., Chang-Graham A.L., Engevik K.A., Shi Z., Zhao Y., Brand C.K., Krystofiak E.S., Venable S., Liu X., Hirschi K.D., Hyser J.M., Spinler J.K., Britton R.A., Versalovic J.* *Fusobacterium nucleatum* Secretes Outer Membrane Vesicles and Promotes Intestinal Inflammation. *mBio*. 2021; 12 (2): e02706–20. DOI: 10.1128/mBio.02706-20.

6. *Liu H., Hong X.L., Sun T.T., Huang X.W., Wang J.L., Xiong H.* *Fusobacterium nucleatum* exacerbates colitis by damaging epithelial barriers and inducing aberrant inflammation. *J Dig Dis*. 2020; 21 (7): 385–398. DOI: 10.1111/1751-2980.12909.

7. *Depommier C., Everard A., Druart C., Plovier H., Van Hul M., Vieira-Silva S., Falony G., Raes J., Maiter D., Delzenne N.M., de Barsey M., Loumave A., Hermans M.P., Thissen J.P., de Vos W.M., Cani P.D.* Supplementation with Ak-

kermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019; 25 (7): 1096–1103. DOI: 10.1038/s41591-019-0495-2.

8. *Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F., Knauf C., Burcelin R.G., Tuohy K.M., Gibson G.R., Delzenne N.M.* Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007; 50 (11): 2374–2383. DOI: 10.1007/s00125-007-0791-0.

9. *Pedret A., Valls R.M., Calderón-Pérez L., Llauradó E., Companys J., Pla-Pagà L., Moragas A., Martín-Luján F., Ortega Y., Giral M., Caimari A., Chenoll E., Genovés S., Martorell P., Codoñer F.M., Ramón D., Arola L., Solà R.* Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2019; 43 (9): 1863–1868. DOI: 10.1038/s41366-018-0220-0.

10. *Nichols F.C., Yao X., Bajrami B., Downes J., Finegold S.M., Knee E., Gallagher J.J., Housley W.J., Clark R.B.* Phosphorylated dihydroceramides from common human bacteria are recovered in human tissues. *PLoS One*. 2011; 6 (2): e16771. DOI: 10.1371/journal.pone.0016771.

11. *Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermúdez-Humarán L.G., Grata-doux J.J., Blugeon S., Bridonneau C., Furet J.P., Corthier G., Grangette C., Vasquez N., Pochart P., Trugnan G., Thomas G., Blottière H.M., Doré J., Marteau P., Seksik P., Langella P.* *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (43): 16731–16736. DOI: 10.1073/pnas.0804812105.

12. *Furet J.P., Kong L.C., Tap J., Poitou C., Basdevant A., Bouillot J.L., Mariat D., Corthier G., Doré J., Henegar C., Rizkalla S., Clément K.* Dif-

ferential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010; 59 (12): 3049–3057. DOI: 10.2337/db10-0253.

13. Sugawara Y., Kanazawa A., Aida M., Yoshida Y., Yamashiro Y., Watada H. Association of gut microbiota and inflammatory markers in obese patients with type 2 diabetes mellitus: post hoc analysis of a synbiotic interventional study. *Biosci Microbiota Food Health*. 2022; 41 (3): 103–111. DOI: 10.12938/bmfh.2021-081.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Вклад авторов: равноценен.

Поступила: 25.04.2024

Одобрена: 26.04.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Характеристика параметров микробиоты кишечника у лиц молодого возраста с метаболическим синдромом / Т.С. Душина, С.М. Кляшев, Л.А. Суплотова, Е.Ф. Дороднева, М.В. Николенко // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 5–14. DOI: 10.17816/pmj4135-14

Please cite this article in English as: Dushina T.S., Klyashev S.M., Suplotova L.A., Dorodneva E.F., Nikolenko M.V. Characteristics of intestinal microbiota parameters in young people with metabolic syndrome. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 5-14. DOI: 10.17816/pmj4135-14