

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ ПАРАМЕТРОВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА С КЛИНИЧЕСКИМИ И БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА



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

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Заболеваемость ожирением драматически растет во всем мире. В последнее время появляется все больше доказательств связи ожирения с функциональным состоянием микробиоты кишечника. Понимание этой взаимосвязи может обеспечить новые подходы к лечению ожирения путем управления качественными и количественными параметрами бактериально-грибковых ассоциаций кишечника.

ЦЕЛЬ. Изучить особенности качественного и количественного состава микробиоты толстого кишечника и оценить ассоциации с анамнестическими, антропометрическими и биохимическими показателями у молодых пациентов с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое поперечное одномоментное контролируемое исследование с участием 118 молодых людей, из которых 87 человек имели ожирение, и 31 человек с нормальной массой тела составлял группу контроля. Всем участникам проводился биохимический анализ крови (общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, триглицериды, мочевая кислота, глюкоза, гликированный гемоглобин, С-реактивный белок), а также оценка состояния микробиоты толстой кишки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением набора реактивов «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. Анализируя результат «Колонофлор-16 премиум», выявлено расхождение полученных данных группы контроля с референсными значениями анализа. В группе пациентов с ожирением наблюдалась отчетливая тенденция к снижению содержания *Lactobacillus spp* и *Bifidobacterium spp*. Кроме того, в сравнении с группой контроля (10,3%) в группе ожирения достоверно преобладает *Fusobacterium nucleatum* (37,6%) ($p = 0,005$) при достоверном снижении бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* ($p = 0,030$) и повышении бактерий *Prevotella spp* ($p = 0,029$). У молодых пациентов с ожирением выявлены многочисленные ассоциации представителей микробиоты толстой кишки с важными анамнестическими, антропометрическими и биохимическими параметрами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наблюдается перераспределение филоципов микробиоты, характеризующееся уменьшением апатогенных микроорганизмов и появлением и увеличением условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, что в целом свидетельствует о формировании провоспалительного потенциала доминантов и ассоциантов у молодых пациентов с ожирением. Наличие статистически значимых корреляционных зависимостей убедительно свидетельствует о существовании тесных и многообразных взаимосвязей количественных и качественных параметров микробиоты с метаболическими параметрами пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота кишечника; ожирение; колонофлор-16 (премиум); *Faecalibacterium prausnitzii*; *Fusobacterium nucleatum*; *Prevotella spp*.

FEATURES OF THE RELATIONSHIP OF INTESTINAL MICROBIOTA INDICATORS WITH CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN OBESE YOUNG PEOPLE

© Tatiana S. Dushina*, Lyudmila A. Suplotova, Sergey M. Klyashev, Marina V. Nikolenko, Elena F. Dorodneva

Tyumen State Medical University, Tyumen Russia

BACKGROUND: The prevalence of obesity is rising dramatically worldwide. Recently, there is increasing evidence linking obesity with the functional state of the intestinal microbiota. The understanding of this relationship may provide new approaches to the treatment of obesity by manipulating the qualitative and quantitative parameters of intestinal bacterial-fungal associations.

AIM: To study the features of the qualitative and quantitative composition of the colon microbiota and to evaluate associations with anamnestic, anthropometric and biochemical parameters in young obese patients.

MATERIALS AND METHODS: A single-center, cross-sectional, single-stage, controlled study was conducted with the participation of 118 young people, of whom 87 were obese, and 31 people with normal body weight formed the control group. All participants underwent a biochemical blood test (total cholesterol, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, very low-density lipoproteins, triglycerides, uric acid, glucose, glycated hemoglobin, C-reactive protein), as well as an assessment of the state of the colon microbiota using polymerase chain reaction in real time using a set of Colonoflor-16 (premium)



reagents. The Microsoft Excel 2010 and IBM SPSS Statistics 26.0 application software package was used for statistical calculations. The results were evaluated as statistically significant at a level of $p < 0.05$.

RESULTS: Analyzing the result of Colonoflor-16 premium, the discrepancy between the obtained data of the control group and the reference values of the analysis was revealed. There was a clear tendency to decrease the content of *Lactobacillus spp* and *Bifidobacterium spp* in the obesity group. In addition, in comparison with the control group (10.3%), in the obesity group *Fusobacterium nucleatum* significantly prevailed (37.6%) ($p=0.005$), with a significant decrease in the bacteria *Faecalibacterium prausnitzii* ($p=0.030$), and an increase in the bacteria *Prevotella spp* ($p=0.029$). A lot of associations of representatives of the colon microbiota with the most important anamnestic, anthropometric and biochemical parameters were revealed in young obese patients.

CONCLUSION: There is a redistribution of microbiota phylotypes characterized by a decrease in apathogenic microorganisms and the appearance and increase of opportunistic and pathogenic microorganisms, which generally indicates the formation of the pro-inflammatory potential of dominants and associates in young obese patients. The presence of statistically significant correlations strongly indicates of existence of close and diverse relationships between the quantitative and qualitative parameters of the microbiota and the metabolic parameters of patients.

KEYWORDS: intestinal microbiota; obesity; Colonoflor-16 (premium); *Faecalibacterium prausnitzii*; *Fusobacterium nucleatum*; *Prevotella spp*.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние десятилетия заболеваемость ожирением продолжает расти с угрожающей скоростью. Почти два миллиарда взрослых во всем мире имеют избыточный вес, более половины из них страдают ожирением [1].

Нарастание глобальной эпидемии ожирения связано с увеличением заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД2), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и некоторыми видами рака, что во многом обусловлено ростом инсулинорезистентности при данной патологии [2]. Следовательно, ожирение является одной из основных причин заболеваемости, смертности и расходов на здравоохранение, что заставляет искать новые подходы к изучению его патогенетических механизмов с целью разработки новых таргетных подходов к профилактике и лечению.

За последние несколько десятилетий резко возросло количество исследований, изучающих роль микробиоты кишечника в развитии ожирения и связанных с ним метаболических заболеваний. Микробиоту кишечника можно охарактеризовать как удивительный «новый орган», который состоит примерно из 100 триллионов организмов, включая бактерии, вирусы, грибы и бактериофаги [3]. Составляя примерно 1 кг от общей массы тела, микробиота кишечника регулирует важные метаболические процессы в организме, к которым можно отнести усвоение питательных веществ и регуляцию использования энергии. Помимо этого, ассоциативные микроорганизмы поддерживают целостность кишечного барьера (слизистой оболочки кишечника) за счет синтеза муцина и регенерации эпителия, стимулируют секреторный иммунный ответ, регулируют биodeградацию полисахаридов, участвуют в синтезе витаминов и незаменимых аминокислот, опосредуют выработку короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [4].

Первые доказательства связи между качественным и количественным составом микробиоты кишечника и ожирением были получены в исследованиях на стерильных мышах. Взрослым стерильным мышам GF (англ. Germ-free) трансплантировали кишечную микробиоту, полученную из слепой кишки мышей с ожирением, выращенных традиционным способом. В течение 14 дней у GF-мышей общее содержание жира в организме увеличилось на 60%, и развилась инсулинорезистентность

несмотря на то, что они потребляли меньшее количество пищи [5]. При предоставлении, как GF-особям, так и обычным мышам, доступа к неограниченному питанию было замечено, что GF-мыши демонстрировали значительно меньшее (42%) накопление общего жира в организме, чем обычные мыши, несмотря на то, что ежедневно потребляли на 29% больше еды [5]. Безмикробные мыши (GF) демонстрировали свойства, указывающие на возможность устойчивости к развитию ожирения, вызванного употреблением высококалорийной диеты, что убедительно указывало на возможную причинную роль кишечной микробиоты.

Ридаура и др. [6] были первой группой исследователей, которые выполнили трансплантацию фекальной микробиоты человека на когорте GF-грызунов. Кишечную микробиоту получали от взрослых женщин-близнецов, дискордантных по ожирению. Первоначально все GF-грызуны имели нормальный вес, получали нежирный корм и содержались совместно. Грызуны, которым была трансплантирована микробиота от тучных пациентов, продемонстрировали рост общей массы тела и жировой массы, в то время как те, кому трансплантировали микробиоту от здоровых людей, остались худыми. Секвенирование стула грызунов показало успешную интеграцию донорской микробиоты человека [6].

Что касается специфического микробного состава у пациентов с ожирением и без, то результаты исследований демонстрируют противоречивые данные. Некоторые исследования, сравнивающие людей с ожирением и худощавых, показали более высокую численность бактерий из отдела *Firmicutes* (*Blautia spp.*, *Hydrogenotrophica spp.*, *Coprococcus catus*, *Eubacterium ventriosum*, *Ruminococcus bromii* и *Ruminococcus obeum*) у людей с ожирением, тогда как у людей с нормальным весом было больше бактерий из *Bacteroidetes spp.* (*Bacteroides faecichinchillae* и *Bacteroides thetaiotaomicron*), что приводило к более высокому соотношению *Firmicutes/Bacteroidetes* [7]. В то же время в других исследованиях сообщается об уменьшении соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* у людей с ожирением [8].

Ряд исследований продемонстрировали, что ожирение ассоциировано со снижением микробного богатства и разнообразия микробиоты кишечника [9, 10]. Измененная микробиота кишечника, предположительно, участвует в патогенезе ожирения посредством множества

механизмов, включая нарушение энергетического гомеостаза, синтеза и хранения липидов, центральной регуляции аппетита и пищевого поведения, а также хронического низкоуровневого воспаления [11, 12].

Таким образом, есть представление о существовании уменьшения разнообразия кишечной микробиоты у лиц с ожирением, однако до сих пор нет полных объективных данных о точной микробной популяции микробиоты кишечника при данной патологии. Понимание взаимосвязи между микробиотой кишечника и потенциальными механизмами развития ожирения может обеспечить новые подходы к лечению.

ЦЕЛЬ

Изучить особенности качественного и количественного состава микробиоты толстого кишечника и оценить ассоциации с анамнестическими, антропометрическими и биохимическими показателями у молодых пациентов с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Университетская многопрофильная клиника ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия.

Время проведения. Апрель–сентябрь 2023 г.

Изучаемые популяции

Изучалось две популяции: лица с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) — 37,2 [34,1; 42,05] кг/м²) и лица с нормальной массой тела (ИМТ — 21,9 [20,2; 23,5] кг/м²).

Критерии включения для больных с ожирением: возраст от 18 до 44 лет, подписание информированного согласия, стабильная масса тела (изменение менее 10% массы тела за 3 месяца до исследования), 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 не включения: возраст младше 18 лет и старше 44 лет, хроническая соматическая патология, острые воспалительные заболевания в течение последнего месяца, применение про-, пре-, син-, мета-, антибиотиков, слабительных препаратов, а также препаратов, влияющих на моторику, за последние 3 месяца, вакцинация за последние 6 месяцев, травмы/оперативные вмешательства за последние 6 месяцев, злоупотребление алкоголем (потребление в неделю более 70 г этанола у женщин или 140 г этанола у мужчин), вегетарианство, беременность/лактация.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое поперечное одномоментное контролируемое исследование.

Методы

Все участники исследования заполняли анкету, специально разработанную под цели и задачи данного

проекта. Всем участникам исследования проводилось антропометрическое обследование с измерением веса, роста, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), артериального давления (АД). Проводилась оценка ИМТ, который определялся как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м²).

Биохимическое обследование включало в себя определение общего холестерина (ОХ) холестеролоксидаза-пероксидазным методом (Mindray, Китай), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (ммоль/л) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) (ммоль/л) прямым определением (Mindray, Китай), триглицеридов (ТГ) (ммоль/л) реакцией с глицерокиназой-пероксидазой (Mindray, Китай), мочевой кислоты (мкмоль/л) уриказно-пероксидазным методом (Mindray, Китай), уровня глюкозы (ммоль/л) ферментативным глюкозооксидазным методом (Mindray, Китай). Исследование биохимических показателей проводилось на биохимическом анализаторе BS-380 Mindray (Китай). Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}, %) определяли измерением изменения флуоресценции запатентованного реагента, когда он вступал в реакцию с HbA_{1c} в крови пациента, с использованием реагента EKF-diagnostic GmbH (Германия) на анализаторе Quo-Lab Analyser System (Германия). Уровень С-реактивного белка (СРБ) исследовали с помощью набора реагентов для высокочувствительного иммуноферментного определения концентрации СРБ в сыворотке крови, СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный. Диапазон измерений: 0–10 МЕ/л. Анализатор — абсорбционный микропланшетный ридер для 96-луночных планшетов Sunrise Bio-Rad TECAN (Австрия). Всем исследуемым проводился расчет индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (HOMeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) по следующей формуле:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Глюкоза [ммоль/л]} \times \text{Инсулин [мкЕд/мл]} \div 22,5.$$

Оценка состояния микробиоты толстой кишки проведена методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с применением набора реагентов «Колонофлор-16 (премиум)» (ООО «АльфаЛаб», Россия) с флуоресцентной детекцией результатов амплификации BioRad CFX96 (США). Набор «Колонофлор-16 (премиум)» объединяет наборы реагентов «Колонофлор-16 (биоценоз)» и «Колонофлор-16 (метаболизм)», и позволяет количественно (lg КОЕ/г) определить общую бактериальную массу, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bacteroides thetaiotaomicron* (*B. thetaiotaomicron*), *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prau*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*), *Enterococcus spp.*, *E. coli enteropathogenic*, *Klebsiella pneumonia* (*K. pneumonia*), *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*), *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Clostridium difficile* (*C. difficile*), *Clostridium perfringens* (*C. perfringens*), *Proteus vulgaris/mirabilis* (*P. vulgaris/mirabilis*), *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Parvimonas micra* (*P. micra*), *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Blautia spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Eubacterium rectale* (*E. rectale*), *Streptococcus spp.*, *Roseburia inulinivorans* (*R. nulinivorans*), *Prevotella spp.*, *Methanobrevibacter smithii* (*M. smithii*), *Methanospaera stadmanae* (*M. stadmanae*), *Ruminococcus spp.*, соотношение *Bacteroides spp./F. prau*.

Исследования выполнены на базе клинично-биохимической лаборатории Университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (зав. лабораторией — к.м.н. Южакова Н.Ю.).

Статистический анализ

Для статистических расчетов был использован пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010, IBM SPSS Statistics 26.0. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и частот (процентов). Количественные переменные описывались с помощью медианы и межквартильного интервала. Анализ взаимосвязей между двумя количественными переменными проводился с использованием корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на заседании от 13.03.23 г. № 113 (выписка из протокола заседания). Участниками было подписано информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 118 молодых людей. Среди них — 87 пациентов с ожирением, и 31 человек входил в группу контроля. Группы статистически значимо не отличались по полу и возрасту (табл. 1).

Основную группу исследования составляли молодые пациенты с ожирением. Средняя продолжительность заболевания составляла 14 [9; 18] лет (табл. 2). 28 пациентов (32,9%) имели избыточную массу тела или ожирение с детского возраста, а 64 пациента (76,2%) признали наличие семейного анамнеза ожирения. Пиковый ИМТ в группе составлял 37,9 [35,9; 43,1] кг/м². Как в группе контроля, так и в группе ожирения, 87,1% участников родились естественным путем, а в 12,9% случаев путем кесарева сечения. Масса тела при рождении в группе пациентов с ожирением составляла 3500 [3145; 3800] г, в группе контроля 3400 [3170; 3535] г. На грудном вскармливании находились

83,3% пациентов с ожирением, средняя продолжительность которого составляла 9 [6; 14] месяцев. Необходимо сказать об особенностях пищевого поведения. 44,1% больных с ожирением отметили, что употребляют сладости ежедневно. 42,9% употребляют жирные (фастфуд) продукты до 3 раз в месяц. При этом только половина пациентов 54,7% принимают пищу 3–4 раза в день, а у 67,9% самый объемный прием пищи приходится на вечернее время. 90,6% человек хотя бы однократно в течение жизни предпринимали попытки снизить массу тела, из них 29,4% пациентов предпринимали более 10 попыток.

Методом ПЦР-РВ у всех пациентов с ожирением, в 100%, в составе кишечной микробиоты определялись симбиотические микроорганизмы — *Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, а также *E. coli* и *F. prau* (табл. 3).

Один из основных продуцентов бутирата *Eubacterium rectale* встречается в 94,1% случаев пациентов группы ожирения, как и *Acinetobacter spp.* У 87,1% пациентов с ожирением выявлялись *Bacteroides thetaomicon*, один из метаболически наиболее активных видов бактероидов, и *Prevotella spp.*, также принадлежащие к филуму *Bacteroidetes*. *Roseburia inulinivorans* и *Ruminococcus spp.*, принадлежащие к филуму *Firmicutes*, были обнаружены у 97,6 и 78,8% пациентов с ожирением соответственно, а *Akkermansia muciniphila* (филум *Verrucomicrobia*) — у 5,9% пациентов с ожирением, при этом отсутствовала в группе контроля.

В составе микробиоты кишечника у пациентов определялись оппортунистические и патогенные виды микроорганизмов, среди которых чаще выявлялись гамма-протеобактерии: атипичные формы *E.coli* (*Escherichia coli enteropathogenic* 9,4%), *Enterobacter spp.* (56,5%), *Candida spp.* (7,1%). Кроме того, были выявлены другие условно-патогенные и патогенные бактерии: *Proteus vulgaris/mirabilis* (8,2%), *Citobacter spp.* (5,9%), *Klebsiella oxytoca* (2,4%), *Staphylococcus aureus* (32,9%). При определении видового состава микробиоты методом ПЦР-РВ также выявлены *Clostridium perfringens* (18,8%), *Clostridium difficile* (2,4%), *Parvimonas micra* (23,5%). В сравнении с группой контроля (10,3%), в группе ожирения достоверно превалирует *Fusobacterium nucleatum* (37,6%) ($p = 0,005$). Также наблюдалось увеличение *Prevotella spp.*, *Blautia spp.*, *Enterococcus spp.* и *Akkermansia muciniphila*, что можно объяснить повышением в рационе углеводов,

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики пациентов с ожирением и контрольной группы

Параметр, Ме [Q1; Q3]	Контроль n=31	Ожирение n=87	p
Возраст, годы	29 [26,0; 34,0]	28 [23,0; 37,0]	0,542
Пол:			
мужчины, n (%)	15 (48,4%)	40 (46,0%)	1,000
женщины, n (%)	16 (51,6%)	47 (54,0%)	1,000
Вес (кг)	65,0 [58,5; 74,5]	109 [99,0; 125,5]	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	21,9 [20,2; 23,5]	37,2 [34,1; 42,05]	<0,001
Окружность талии (ОТ), см	76,0 [69,5; 83,0]	111,0 [104,0; 121,5]	<0,001
Окружность бедер (ОБ), см	98,0 [94,5; 100,5]	124,0 [117,0; 131,0]	<0,001
ОТ/ОБ	0,78 [0,73; 0,84]	0,92 [0,83; 0,97]	<0,001

Таблица 2. Общая характеристика клинико-анамнестических данных пациентов с ожирением и контрольной группы

	Контроль n=31	Ожирение n=87	p
Длительность избыточной массы тела или ожирения, годы Me [Q1; Q3]	-	14 [9; 18]	
Наличие избыточной массы тела или ожирения в детском возрасте, n (%)	-	28 (32,9%)	
Пиковый ИМТ (кг/м ²) Me [Q1; Q3]	-	37,9 [35,9; 43,1]	
Наличие семейного анамнеза ожирения, n (%)	-	64 (76,2%)	
Способ родоразрешения:			
Рожденные путем кесарева сечения	4 (12,9%)	11 (12,9%)	1,000
Рожденные естественным путем	27 (87,1%)	74 (87,1%)	1,000
Масса тела при рождении	3400 [3170; 3535]	3500 [3145; 3800]	0,479
Грудное вскармливание	26 (83,9%)	70 (83,3%)	1,000
Продолжительность грудного вскармливания, мес Me [Q1; Q3]	6 [12; 18]	9 [6; 14]	0,352
Частота употребление сладостей (n, %)			
Не употребляют	0	1 (1,2%)	1,000
Употребляют редко (1–2 раза в год)	1 (3,2%)	1 (1,2%)	
Употребляют 1–2 раза в месяц	0	6 (7,1%)	
Употребляют 1–2 раза в неделю	5 (16,1%)	28 (33,3%)	
Употребляют 2–5 раз в неделю	7 (22,6%)	11 (13,1%)	
Употребляют ежедневно	18 (58,1%)	37 (44,1%)	
Частое употребление жирных продуктов (n, %)			
Не употребляют	8 (25,8%)	8 (9,5%)	0,002
Употребляют редко (1–2 раза в год)	4 (12,9%)	10 (11,9%)	
Употребляют 1 раз в 2–3 месяца	4 (12,9%)	9 (10,7%)	
Употребляют 1–3 раза в месяц	6 (19,4%)	36 (42,9%)	
Употребляют 1–2 раза в неделю	9 (29,0%)	18 (21,4%)	
Употребляют 2–5 раз в неделю	0	3 (3,6%)	
Основной прием пищи приходится на вечернее время, (n, %)	11 (35,5%)	57 (67,9%)	0,002
Частота приемов пищи (n, %)			
1–2 раза в день	4 (12,9%)	12 (14,3%)	0,019
2–3 раза в день	2 (6,5%)	19 (22,6%)	
3–4 раз в день	23 (74,2%)	46 (54,7%)	
4–5 раз в день	2 (6,4%)	5 (6%)	
Более 5 раз в день	0	2 (2,4%)	
Количество человек, предпринимавших попытки к снижению массы тела (n, %)	-	77 (90,6%)	
Не предпринимали попыток		8 (9,4%)	0,019
Предпринимали до 5 попыток		36 (42,4%)	
Предпринимали от 5 до 10 попыток		16 (18,8%)	
Предпринимали более 10 попыток		25 (29,4%)	
Курение в настоящий момент и в прошлом (n, %)	10 (32,3%)	49 (57%)	0,019

усилением их ферментирования, как следствие снижения pH среды и количества молочной кислоты. Следует отметить, что ни в группе контроля, ни в группе ожирения не были выявлены *K. pneumonia* (0%) и *Salmonella spp.* (0%), *Shigella spp.* имела минимальный процент 1,2%.

Во время анализа микробиоты выявлено, что общая бактериальная масса находится в пределах референсных значений. При анализе количественного распределения микроорганизмов отмечалась отчетливая тенденция к снижению содержания *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* в группе ожирения (табл. 4).

У пациентов с ожирением также наблюдалось достоверное снижение бактерий рода *Faecalibacterium*, в частности *F. prau* (p=0,030). Известно, что данная группа микроорганизмов относится к апатогенным, проявляющим защитные, регуляторные и пробиотические свойства, и обладает противовоспалительным потенциалом. Также данная группа бактерий участвует в синтезе КЦЖК и является главным продуцентом бутирата. Количество *E. rectale*, еще одного из микроорганизмов-лидеров по производству бутирата, находилось в пределах референсных значений.

В группе пациентов с ожирением было обнаружено значимо более высокое количество бактерий рода *Prevotella* spp. ($p=0,029$), относящихся к сапрофитным и условно патогенным, флотипам микроорганизмов, проявляющим протеолитические, гемолитические свойства, способность к продукции токсических факторов и обладающих провоспалительным эффектом. В отличие от группы контроля, в группе ожирения определялась *A. muciniphila*, относящаяся к филуму *Verrucomicrobia*, в наибольшей степени ассоциированному с метаболическими заболеваниями. Флотип *A. muciniphila*, не являющийся в группе контроля, относится к условно-патогенным бактериям, проявляющим протеолитические и гемолитические свойства, а также способность к продукции токсических факторов. Подтверждением патологических изменений микробиоты у лиц с ожирением также являлась отчетливо выраженная тенденция к увеличению количества *F. nucleatum*, относящегося к филуму

Fusobacteria и обладающего провоспалительным потенциалом.

Кроме того, в группе ожирения отмечалась отчетливая тенденция к повышению патогенных микроорганизмов: *Shigella* spp. (2×10^{16} [2×10^{16} ; 2×10^{16}]), *C. perfringens* (3×10^6 [6×10^5 ; $8,5 \times 10^6$]) и условно-патогенных микроорганизмов: *Citobacter* spp. (3×10^6 [8×10^5 ; 1×10^7]), *E. coli enteropathogenic* ($1,35 \times 10^6$ [$1,8 \times 10^4$; $5,5 \times 10^6$]), *S. aureus* ($4,5 \times 10^6$ [$1,5 \times 10^6$; 6×10^7]).

Таким образом, опираясь на полученные данные, можно утверждать, что у молодых пациентов с ожирением по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых лиц наблюдалось перераспределение флотипов микробиоты, характеризующееся уменьшением апатогенных микроорганизмов, появление и увеличение условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, что в целом свидетельствует о формировании провоспалительного потенциала микробиоты при данной патологии.

Таблица 3. Сравнение частот обнаружения флотипов микроорганизмов в кале здоровых лиц и пациентов с ожирением

Флотипы, частоты обнаружения (абс., %)	Контроль n=29	Ожирение n=85	p
<i>Lactobacillus</i> spp.	29 (100%)	85 (100%)	-
<i>Bifidobacterium</i> spp.	29 (100%)	85 (100%)	-
<i>Escherichia coli</i>	29 (100%)	85 (100%)	-
<i>Bacteroides</i> spp.	29 (100%)	85 (100%)	-
<i>Faecalibacterium Prausnitzii</i>	29 (100%)	85 (100%)	-
<i>Eubacterium rectale</i>	29 (100%)	80 (94,1%)	0,327
<i>Acinetobacter</i>	28 (96,6%)	80 (94,1%)	0,612
<i>Roseburia inulinivorans</i>	27 (93,1%)	83 (97,6%)	0,267
<i>Prevotella</i> spp.	25 (86,2%)	74 (87,1%)	0,907
<i>Bacteroides thetaomicon</i>	23 (79,3%)	74 (87,1%)	0,367
<i>Ruminococcus</i> spp.	20 (69,0%)	67 (78,8%)	0,281
<i>Streptococcus</i> spp.	18 (62,1%)	57 (67,1%)	0,625
<i>Blautia</i> spp.	17 (58,6%)	45 (52,9%)	0,596
<i>Enterobacter</i> spp.	13 (44,8%)	48 (56,5%)	0,278
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (34,5%)	28 (32,9%)	0,879
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	7 (24,1%)	20 (23,5%)	0,947
<i>Methanosphaera stadmanae</i>	5 (17,2%)	8 (9,4%)	0,311
<i>Parvimonas micra</i>	4 (13,8%)	20 (23,5%)	0,264
<i>Clostridium perfringens</i>	4 (13,8%)	16 (18,8%)	0,539
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	4 (13,8%)	7 (8,2%)	0,467
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	3 (10,3%)	32 (37,6%)	0,005
<i>Citobacter</i> spp.	3 (10,3%)	5 (5,9%)	0,417
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	2 (6,9%)	8 (9,4%)	0,679
<i>Candida</i> spp.	1 (3,4%)	6 (7,1%)	0,676
<i>Enterococcus</i> spp.	1 (3,4%)	4 (4,7%)	0,775
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (3,4%)	2 (2,4%)	0,750
<i>Clostridium difficile</i>	1 (3,4%)	2 (2,4%)	0,750
<i>Shigella</i> spp.	1 (3,4%)	1 (1,2%)	0,446
<i>Akkermansia muciniphila</i>	0	5 (5,9%)	0,182

Таблица 4. Сравнение количественных показателей фило типов микроорганизмов в кале здоровых лиц и пациентов с ожирением

Филотипы, количественные показатели Me [Q1; Q3]	Норма «Колонофлор»*	Контроль n=29	Ожирение n=85	p
Общая бактериальная масса	$10^{11}-10^{13}$	1×10^{13} [4×10^{12} ; 3×10^{13}]	1×10^{13} [3×10^{12} ; 4×10^{13}]	0,982
<i>Lactobacillus</i> spp.	10^7-10^8	1×10^7 [5×10^6 ; 3×10^7]	6×10^6 [8×10^5 ; 3×10^7]	0,326
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10^9-10^{10}	3×10^{10} [1×10^9 ; 1×10^{11}]	1×10^{10} [8×10^8 ; 7×10^{10}]	0,217
<i>Escherichia coli</i>	10^6-10^8	2×10^8 [4×10^7 ; 7×10^8]	4×10^8 [6×10^7 ; 2×10^9]	0,156
<i>Bacteroides</i> spp.	10^9-10^{12}	1×10^{13} [4×10^{12} ; 2×10^{13}]	1×10^{13} [3×10^{12} ; 3×10^{13}]	0,850
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	10^8-10^{11}	8×10^{11} [1×10^{11} ; 2×10^{12}]	2×10^{11} [3×10^{10} ; 6×10^{11}]	0,030
Отношение <i>Bacteroides</i> spp. и <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,01–100	33,33 [15; 62,5]	35 [12,5; 100]	0,498
<i>Eubacterium rectale</i>	10^8-10^{11}	8×10^9 [4×10^8 ; 4×10^{10}]	8×10^9 [$5,5 \times 10^8$; 8×10^{10}]	0,808
<i>Acinetobacter</i> spp.	$\leq 10^6$	$8,5 \times 10^6$ [2×10^6 ; 3×10^7]	1×10^7 [3×10^6 ; $5,5 \times 10^7$]	0,317
<i>Roseburia inulinivorans</i>	10^8-10^{10}	7×10^9 [1×10^8 ; 2×10^{10}]	4×10^9 [2×10^8 ; 2×10^{10}]	0,710
<i>Prevotella</i> spp.	$\leq 10^{11}$	3×10^7 [4×10^6 ; 4×10^{10}]	1×10^{10} [6×10^7 ; 4×10^{11}]	0,029
<i>Bacteroides thetaomicon</i>	Любое	2×10^{10} [4×10^8 ; 4×10^{10}]	4×10^9 [7×10^8 ; 2×10^{10}]	0,553
<i>Ruminococcus</i> spp.	$\leq 10^{11}$	2×10^8 [$3,5 \times 10^6$; 1×10^9]	2×10^8 [1×10^7 ; 3×10^9]	0,446
<i>Streptococcus</i> spp.	$\leq 10^8$	$6,5 \times 10^6$ [4×10^5 ; 4×10^7]	2×10^7 [3×10^6 ; 2×10^8]	0,086
<i>Blautia</i> spp.	10^8-10^{11}	2×10^7 [2×10^6 ; 2×10^8]	1×10^8 [6×10^7 ; 3×10^9]	0,127
<i>Enterobacter</i> spp.	$\leq 10^4$	4×10^7 [4×10^5 ; 2×10^8]	1×10^7 [1×10^6 ; $1,5 \times 10^8$]	0,937
<i>Staphylococcus aureus</i>	$\leq 10^4$	$2,5 \times 10^6$ [1×10^6 ; 1×10^7]	$4,5 \times 10^6$ [$1,5 \times 10^6$; 6×10^7]	0,482
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	$\leq 10^{10}$	6×10^6 [1×10^6 ; 1×10^7]	6×10^7 [$6,5 \times 10^6$; 5×10^8]	0,063
<i>Methanosphaera stadmanae</i>	$\leq 10^6$	6×10^7 [2×10^7 ; 4×10^8]	8×10^7 [$3,3 \times 10^7$; 9×10^7]	0,833
<i>Parvimonas micra</i>	0	$2,5 \times 10^8$ [$7,5 \times 10^5$; $4,5 \times 10^{16}$]	3×10^6 [1×10^6 ; 5×10^8]	0,911
<i>Clostridium perfringens</i>	0	$1,4 \times 10^6$ [$5,5 \times 10^5$; $1,6 \times 10^7$]	3×10^6 [6×10^5 ; $8,5 \times 10^6$]	0,617
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	$\leq 10^4$	$1,6 \times 10^6$ [2×10^5 ; $4,5 \times 10^6$]	8×10^5 [3×10^5 ; 4×10^6]	0,788
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0	2×10^5 [2×10^5 ; 7×10^6]	8×10^5 [$4,5 \times 10^5$; $3,5 \times 10^6$]	0,379
<i>Citobacter</i> spp.	$\leq 10^4$	4×10^5 [2×10^5 ; 2×10^7]	3×10^6 [8×10^5 ; 1×10^7]	0,393
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	$\leq 10^4$	$1,2 \times 10^4$ [4×10^3 ; 2×10^4]	$1,35 \times 10^6$ [$1,8 \times 10^4$; $5,5 \times 10^6$]	0,636
<i>Candida</i> spp.	$\leq 10^4$	1×10^6 [1×10^6 ; 1×10^6]	$2,5 \times 10^6$ [1×10^6 ; 2×10^{13}]	
<i>Enterococcus</i> spp.	$\leq 10^8$	2×10^5 [2×10^5 ; 2×10^5]	$1,5 \times 10^{11}$ [$4,51 \times 10^7$; $6,5 \times 10^{11}$]	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	$\leq 10^4$	0	0	
<i>Clostridium difficile</i>	0	3×10^{16} [3×10^{16} ; 3×10^{16}]	1×10^{16} [4×10^7 ; 2×10^{16}]	
<i>Shigella</i> spp.	0	7×10^5 [7×10^5 ; 7×10^5]	2×10^{16} [2×10^{16} ; 2×10^{16}]	
<i>Akkermansia muciniphila</i>	$\leq 10^{11}$	0	1×10^{10} [3×10^6 ; 4×10^{10}]	

Примечание: p — достоверность различий анализируемых показателей у контрольной группы и лиц с ожирением,

* <https://www.invitro.ru/analizes/for-doctors/535/65020/>

Подтверждением данной гипотезы являются выявленные в ходе нашей работы многочисленные ассоциации представителей микробиоты толстой кишки с важнейшими антропометрическими, биохимическими параметрами у молодых пациентов с ожирением.

Так, обнаружены значимые отрицательные корреляционные зависимости общей бактериальной массы ($r=-0,415$, $p=0,000$), *Lactobacillus* spp. ($r=-0,306$, $p=0,004$), *Bifidobacterium* ($r=-0,385$, $p=0,000$), *E. coli* ($r=-0,427$, $p=0,000$), *Bacteroides* ($r=-0,418$, $p=0,000$), *F. prau* ($r=-0,309$,

$p=0,004$), *B. thetaomicon* ($r=-0,333$, $p=0,004$), *Acinetobacter* ($r=-0,413$, $p=0,000$), *E. rectale* ($r=-0,413$, $p=0,000$), *R. inuliniv* ($r=-0,240$, $p=0,029$) и *Ruminococcus* ($r=-0,343$, $p=0,005$) с возрастом. Эти данные можно считать косвенным подтверждением гипотезы уменьшения разнообразия и активных свойств микробиоты с увеличением возраста. При этом условно-патогенный фило тип *A. muciniphila* обнаруживает статистически значимую положительную корреляционную зависимость с возрастом ($r=0,564$, $p=0,322$).

С ИМТ и ОБ положительно коррелировали *Bifidobacterium spp.* (ИМТ $r=0,275$, $p=0,011$, ОБ $r=0,400$, $p=0,000$) и *Acinetobacter spp.* (ИМТ $r=0,246$, $p=0,023$, ОБ $r=0,331$, $p=0,002$). С ОБ положительно коррелировала общая бактериальная масса ($r=0,239$, $p=0,027$), *Lactobacillus spp.* ($r=0,314$, $p=0,003$) и *C. perfringens* ($r=0,740$, $p=0,001$). Со сроком рождения коррелировали *Ruminococcus spp.* ($r=0,355$, $p=0,004$), с продолжительностью грудного вскармливания — *F. nucleatum* ($r=-0,493$, $p=0,009$).

При анализе взаимосвязей параметров микробиоты и биохимических показателей было выявлено множество корреляционных зависимостей с параметрами липидного и углеводного обмена. Общая бактериальная масса имела отрицательную корреляционную связь с ОХ ($r=-0,224$, $p=0,040$). *Bifidobacterium spp.* отрицательно коррелировали не только с уровнем ОХ ($r=-0,215$, $p=0,048$), но и с уровнем ТГ ($r=-0,276$, $p=0,011$), ЛПНП ($r=-0,235$, $p=0,030$), ЛПОНП ($r=-0,255$, $p=0,018$), индексом АТГ ($r=-0,247$, $p=0,023$) и уровнем мочевой кислоты ($r=-0,228$, $p=0,036$).

F. prau и *E. rectale* отрицательно коррелировали с ТГ ($r=-0,333$, $p=0,002$ EP; $r=-0,295$, $p=0,008$ ER) и ЛПОНП ($r=-0,337$, $p=0,002$ EP; $r=-0,291$, $p=0,009$ ER). С ОХ и ЛПНП прослеживалась отрицательная корреляционная связь *E. coli* (ОХ $r=-0,266$, $p=0,014$; ЛПНП $r=-0,311$, $p=0,004$) и *Bacteroides spp.* (ОХ $r=-0,247$, $p=0,023$; ЛПНП $r=-0,223$, $p=0,040$).

У *A. muciniphila* ($r=0,900$, $p=0,037$) и *E. coli enteropathogenic* ($r=0,755$, $p=0,031$) прослеживалась положительная корреляционная связь с уровнем ОХ. *Candida* отрицательно коррелировала с ТГ ($r=-0,886$, $p=0,019$), ЛПОНП ($r=-0,886$, $p=0,019$) и ЛПВП ($r=-0,928$, $p=0,008$). С ЛПВП прослеживалась положительная корреляционная связь у *S. aureus* ($r=0,412$, $p=0,029$). С уровнем ОХ ($r=-0,244$, $p=0,024$), ТГ ($r=-0,237$, $p=0,029$), ЛПОНП ($r=-0,235$, $p=0,030$) коррелировала *Acinetobacter spp.* С ЛПОНП также наблюдалась отрицательная корреляция *R. inulinivorans* ($r=-0,233$, $p=0,034$).

В отношении углеводного обмена была выявлена положительная корреляция с уровнем глюкозы у *S. aureus* ($r=0,376$, $p=0,049$), *P. micra* ($r=0,461$, $p=0,041$) и *Blautia spp.* ($r=0,356$, $p=0,016$). С уровнем инсулина и индексом НОМА-IR коррелировали *Candida* (инсулин $r=-0,886$, $p=0,019$; НОМА-IR $r=-0,886$, $p=0,019$) и *M. stadmanae* (инсулин $r=-0,781$, $p=0,022$; НОМА-IR $r=-0,732$, $p=0,039$). Наличие данных статистически значимых корреляционных зависимостей убедительно свидетельствует о существовании тесных и многообразных взаимосвязей количественных и качественных параметров микробиоты с метаболическими параметрами пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Так как существуют трудно культивируемые бактерии, которые не выявляются бактериологическим методом, но играют существенную роль при ожирении, наш выбор остановился на использовании фекальной микробиоты методом ПЦР в реальном времени. В отличие от культурального, данный метод позволяет выделять ДНК даже тех бактерий, которые являются нежизнеспособными.

Результаты исследования состава микробиоты пациентов с ожирением в данном исследовании подтверждают наличие качественных и количественных изменений бактериально-грибковых ассоциаций кишечника. Изменения композиции филумов микробиоты толстой кишки могут являться триггером патологических метаболических нарушений, ассоциированных с системным воспалением при данной патологии [13]. Однако краеугольным камнем в интерпретации результатов параметров микробиоты при ожирении является вопрос «нормы». Сравнивая количественные показатели микробиоты толстой кишки обследуемых с формально-нормативными, приведенными в стандарте «Колонофлор премиум» и результатами пациентов группы контроля, мы видим отличия, характеризующиеся снижением и повышением некоторых филотипов (*F. prau*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Blautia spp.*, *Enterobacter spp.* и др.). Результаты исследований, в частности проекта Human Microbiome Project (HMP) [14], основанные на индикации 16S рРНК бактерий, убедительно доказали, что понятие «норма» зависит от множества факторов: возраста, этнической принадлежности, приема препаратов, различных групп в анализе и других факторов [14], что позволяет нам, основываясь на результатах данного исследования, сформировать предложения по новым референсным значениям.

Различия в составе микробиоты кишечника между пациентами с ожирением и лицами с нормальной массой тела начинаются на уровне рода. В группе пациентов с ожирением наблюдается тенденция к увеличению бактерий рода *Blautia* и *Enterococcus*, при этом достоверно преобладает род грамотрицательных анаэробных неспороносных палочкообразных бактерий *Prevotella spp.* (*Bacteroides*) ($p=0,029$). Имеются сообщения о связи *Prevotella spp.* с риском развития метаболического синдрома [15]. Нужно отметить, что бактерии рода *Prevotella* обладают провоспалительными свойствами, реализующимися через способность стимулировать выработку провоспалительных цитокинов. В нашем исследовании выявлена ассоциация бактерий рода *Prevotella* с СРБ ($r=0,285$, $p=0,014$).

Провоспалительные свойства характерны не только для бактерий рода *Prevotella*, но и для *F. nucleatum* (*Fusobacteria*), статистически достоверно преобладающей в группе лиц с ожирением ($p=0,005$). Провоспалительное микроокружение, создаваемое *F. nucleatum* за счет токсинов FadA, Fap2 и ЛПС, благоприятствует развитию неопластических процессов в толстой кишке, а также развитию и прогрессированию системных заболеваний [16]. С другой стороны, *Fusobacterium* производит значительное количество масляной кислоты, которая является основным источником энергии для колоноцитов. В нашем исследовании была выявлена отрицательная ассоциация *F. nucleatum* с длительностью грудного вскармливания ($r=-0,337$, $p=0,002$).

Еще одним важным микроорганизмом, продуцирующим бутират и занимающим 5–15% состава микробиоты кишечника человека, является *F. prau*. Уровень данной комменсальной грамположительной анаэробной палочки достоверно ниже в группе ожирения ($p=0,030$). Это согласуется с результатами ряда исследований, которые работали с пациентами с ожирением и диабетом, пациентами с ожирением, метаболическим синдромом

и НАЖБП [17, 18]. Однако есть противоречивые данные, например, раннее исследование, проведенное на юге Индии, выявившие значительно более высокую численность *F. prau* у детей, страдающих ожирением, по сравнению с детьми, не страдающими ожирением [19].

В многочисленных исследованиях описаны противовоспалительные свойства *F. Prau*. Снижение *F. prau* связано с развитием хронического воспаления, что наблюдается при ожирении. В многочисленных исследованиях описаны противовоспалительные свойства *F. prau*, способность улучшать целостность кишечного барьера за счет стимуляции секреции муцина, уменьшать бактериальную транслокацию, которые, по-видимому, связаны с его способностью производить бутират. Снижение *F. prau* связано с развитием хронического воспаления, что наблюдается при ожирении

Таким образом, использование *F. prau* или продуктов его производных может представлять собой хорошую альтернативу для лечения кишечных расстройств, связанных с ожирением и сопутствующими заболеваниями. Кроме того, мы можем идентифицировать виды, которые менее распространены при ожирении и связанных с ним расстройствах, что может быть связано с положительным воздействием на ожирение.

ВЫВОДЫ

В ходе исследования изучены особенности микробного состава толстой кишки у молодых пациентов с ожирением и группы здоровых лиц. Выявлено, что результаты группы контроля расходятся с нормативными параметрами, приведенными в стандарте «Колонофлор-16 премиум», что, возможно, позволит нам сформировать новые референсные значения параметров микробиоты толстой кишки в будущем.

Наблюдается перераспределение флотипов микробиоты, характеризующееся уменьшением апатогенных микроорганизмов и появлением и увеличением условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, что в целом свидетельствует о формировании провоспалительного потенциала доминантов и ассоциантов у молодых пациентов с ожирением.

Кроме того, в ходе исследования установлено множество ассоциаций микробных представителей с важными антропометрическими, анамнестическими, биохимическими и метаболическими параметрами.

Установленные закономерности имеют принципиальное значение для понимания механизмов формирования патогенетических нарушений, приводящих к ожирению. Безусловно, стоит продолжать исследовательскую работу в данном направлении, однако уже сейчас становится очевидным, что воздействие на микробиоту толстого кишечника и ее метаболиты, в частности добавление *F. Prau*, в будущем может стать многообещающим подходом к терапевтическим вмешательствам и лечению ожирения и связанных с ним метаболических заболеваний.

С ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Вклад авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hoffman DJ, Powell TL, Barrett ES, Hardy DB. Developmental origins of metabolic diseases. *Physiol Rev.* 2021;101(3):739-795. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2020>
- Charles-Messance H, Mitchelson KAJ, De Marco Castro E, et al. Regulating metabolic inflammation by nutritional modulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):706-720. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.013>
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7:14. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Gasmi A, Mujawdiya Gasmi A, Mujawdiya PK, et al. Relationship between Gut Microbiota, Gut Hyperpermeability and Obesity. *Curr. Med. Chem.* 2021;28:827-839. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867327666200721160313>
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(44):15718-15723. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013;341(6150):1241214. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1241214>
- Palmas V, Pisanu S, Madau V et al. Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Sci Rep.* 2021;11(1):5532. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84928-w>
- Wu T, Wang H-C, Lu W-W, et al. Characteristics of gut microbiota of obese people and machine learning model. *Microbiol China.* 2020;47:4328-4337. doi: <https://doi.org/10.13344/j.microbiol.china.200098>
- Romani-Pérez M, Bullich-Vilarubias C, López-Almela I, et al. The Microbiota and the Gut-Brain Axis in Controlling Food Intake and Energy Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5830. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115830>
- Ciobărcă D, Cătoi AF, Copăescu C, et al. Bariatric surgery in obesity: Effects on gut microbiota and micronutrient status. *Nutrients.* 2020;12(1):235. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010235>
- Arezo Asadi, Negar Shadab Mehr, Mohamad Hosein Mohamadi, et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24420. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.24420>
- Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: An overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(20):7618. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>
- Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int J Obes Suppl.* 2019;9(1):10-19. doi: <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0011-7>
- Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host Microbe.* 2014;16(3):276-289. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.08.014>
- Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature.* 2016;535(7612):376-381. doi: <https://doi.org/10.1038/nature18646>

16. Fan Z, Tang P, Li C, et al. Fusobacterium nucleatum and its associated systemic diseases: epidemiologic studies and possible mechanisms. *J Oral Microbiol.* 2022;15(1):2145729 doi: <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2145729>
17. Gao R, Zhu C, Li H, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota along the sequence from healthy, young patients to those with overweight and obesity. *Obesity.* 2018;26(2):351–361. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22088>
18. Hippe B, Remely M, Aumüller E, et al. Faecalibacterium prausnitzii phylotypes in type two diabetic, obese, and lean control subjects. *Benef Microbes.* 2016;7(4):511–517. doi: <https://doi.org/10.3920/BM2015.0075>
19. Balamurugan R, George G, Kabeerdoss J, et al. Quantitative differences in intestinal Faecalibacterium prausnitzii in obese Indian children. *Br J Nutr.* 2010;103(3):335–338. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114509992182>

Рукопись получена: 17.04.2024. Одобрена к публикации: 27.04.2024. Опубликовано online: 30.08. 2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Душина Татьяна Сергеевна [Tatiana S. Dushina]**; адрес: 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>; e-mail: dr.dushina@mail.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Suplotova];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; SPIN-код: 1212-5397; e-mail: suplotoval@mail.ru

Кляшев Сергей Михайлович, д.м.н., профессор [Sergey M. Klyashev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7739-3859>; e-mail: tma.ks@yandex.ru

Николенко Марина Викторовна, д.б.н., профессор [Marina V. Nikolenko];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1099-0656>; e-mail: nikolenko-marina@mail.ru

Дороднева Елена Феликсовна, д.м.н., профессор [Elena F. Dorodneva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7203-5729>; e-mail: eldorodneva@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Душина Т.С., Суплотова Л.А., Кляшев С.М., Николенко М.В., Дороднева Е.Ф. Особенности взаимосвязи параметров микробиоты кишечника с клиническими и биохимическими показателями у лиц с ожирением молодого возраста // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №4. — С. 84–93. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13454>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dushina TS, Suplotova LA, Klyashev SM, Nikolenko MV, Dorodneva EF. Features of the relationship of intestinal microbiota indicators with clinical and biochemical parameters in obese young people. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(4):84–93. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13454>