

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Саган Елена Викторовна

СОСТОЯНИЕ БИОТОПОВ КИШЕЧНИКА И КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ  
ОСОБЕННОСТИ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель :

д-р мед. наук, профессор

Самойлова Юлия Геннадьевна

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1 Ожирение как многофакторное заболевание.....	10
1.2 Кишечная микробиота (состав и функция в норме).....	14
1.3 Влияние микробиоты на метаболическое программирование ребенка в различные периоды его развития .....	25
1.4 Особенности состава кишечной микробиоты у детей с ожирением .....	36
1.5 Влияние кишечной микробиоты на синтез гормонов .....	50
2 КЛИНИЧЕСКИЕ ВЫБОРКИ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
2.1 Организация исследования и этические аспекты .....	62
2.2 Обследование детей, включенных в исследование .....	64
2.3 Статистические методы исследования.....	73
3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	75
3.1 Клинико-anamnestическая и лабораторная характеристика обследованных групп .....	75
3.2 Особенности состава микробиоты кишечника у детей с ожирением с использованием различных методов диагностики .....	90
3.2.1 Исследование микробиоты кишечника детей и подростков с использованием газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС).....	90
3.2.2 Анализ микробиоты кишечника обследуемых детей с использованием 16s РНК секвенирования .....	106
3.3 Оценка метаболической активности микробиоты.....	121
3.4 Взаимосвязь основных показателей микробиоты кишечника, гормонов и показателей метаболической активности микробиоты .....	127
3.4.1 Взаимосвязь состава микробиоты кишечника, исследованного методом 16SPHK секвенирования и метаболической активности микробиоты кишечника у обследуемых групп .....	130

3.5 Создание прогностической модели оценки предикторов развития метаболических изменений, связанных с микробиотой кишечника у детей и подростков с ожирением.....	145
4 ОБСУЖДЕНИЕ .....	153
ВЫВОДЫ .....	162
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	163
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	164
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	167

## ВВЕДЕНИЕ

В течение более 20 последних лет проблема детского ожирения в мире принимает масштабы эпидемии и рассматривается как первоочередная задача сохранения здоровья детей как развитых, так и развивающихся стран [187]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), численность младенцев и детей раннего возраста (от 0 до 5 лет), имеющих избыточный вес или ожирение, во всем мире увеличилась с 32 млн в 1990 г. до 41 млн в 2016 г. (4,8 и 6,1 % населения, соответственно). Если эта тенденция продолжится, то число младенцев и детей раннего возраста с избыточным весом к 2025 г. вырастет до 70 млн. Россия входит в десятку стран с высокой распространенностью ожирения. В Российской Федерации в 2007 г. выявлено 30 % молодых людей (до 30 лет) с избыточным весом и 5 % – с ожирением [17]. Одно из наиболее крупных популяционных исследований в Российской Федерации, проведенное в 2004 г., включившее 13 700 детей 6–18 лет из 6 регионов (Тверская, Ростовская, Тульская, Брянская, Калужская, Орловская области и остров Сахалин) выявило избыточную массу тела у детей в 5,5–11,8 % случаев, а ожирение – у 5,5 % детей, проживающих в сельской местности, и 8,5 % – в городской [4]. Средний возраст обследуемых составил 13 лет. Исследование 2017–2018 гг., проведенное в г. Москве в рамках программы COSI (Childhood Obesity Surveillance Initiative – инициатива Европейского регионального бюро ВОЗ по эпиднадзору за детским ожирением), в которое было включено 2 166 детей 7-летнего возраста, выявило наличие избыточной массы тела у 27 % мальчиков и 22 % девочек, а ожирение – у 10 % и 6 % детей, соответственно [237]. Ожирение по мнению многих авторов, считается сложным многофакторным хроническим заболеванием, где основной причиной является дисбаланс между потребляемой и расходуемой энергией [186].

По современным данным кишечная микробиота (КМБ) является «метаболическим органом». Ученые выделяют двунаправленную ось «кишечник-мозг», связь между компонентами которой осуществляется благодаря микробиоте кишечника и ее метаболитам (дофамин, КЦЖК и др.). В настоящее время

продолжают активно накапливаться научные данные, изучающие взаимосвязь нарушений микробиоты кишечника и развития ожирения [109]. Современные методы метагеномного анализа позволили определить видовой состав микробиоты без необходимости культивирования микроорганизмов. Однако, еще не определены конкретные роды и виды бактерий, которые напрямую связаны с развитием ожирения. Во многих исследованиях важная роль отведена разнообразию и метаболической активности микробиоты, которая увеличивает потребление энергии из пищи и влияет на синтез некоторых инкретинов, вырабатываемых непосредственно в кишечнике и оказывающих влияние в том числе на пищевое поведение. В современных исследованиях отмечена роль короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) или *short-chain fatty acids* (SCFAs), как основных метаболитов микробиоты, образующихся в результате бактериальной ферментации пищевых волокон. «Здоровая микробиота» способна вырабатывать достаточное количество КЦЖК, которые обладают обширным спектром положительного влияния на организм человека (противовоспалительным, противоопухолевым, антитоксическим воздействием, стимулирующим рост нормальной микробиоты и др.).

Таким образом, проблема взаимосвязи состава, метаболических эффектов микробиоты кишечника в развитии ожирения недостаточно изучена и требует дополнительного уточнения.

**Цель работы** – установить значимость состава, метаболической активности микробиоты кишечника и клиничко-гормональных нарушений у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением для ранней диагностики нарушений углеводного обмена.

**Задачи исследования :**

1. Оценить клиничко-метаболические и гормональные особенности детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела.
2. Проанализировать состав микробиоты кишечника в детском и подростковом возрасте, с ожирением и избыточной массой тела с использованием различных методов исследования для выявления характерных изменений.

3. Изучить метаболическую активность микробиоты кишечника у детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела.

4. Установить взаимосвязь между основными клинико-гормональными изменениями, составом и метаболической активностью микробиоты кишечника при ожирении в детском возрасте.

5. Определить группу риска детей и подростков по развитию нарушений микробиоты кишечника для оптимизации диспансерного наблюдения на амбулаторном этапе.

#### **Научная новизна исследования.**

Впервые был изучен таксономический состав микробиоты кишечника у детей с ожирением и избыточной массой тела во взаимосвязи с метаболической активностью микробиоты, который характеризуется увеличением фила *Actinobacteriota* 20,8 % [6,33 : 31,5], ( $p < 0,002$ ) и снижением фила *Bacteroidota* 17,2 % [11,5 : 21,8], ( $p < 0,001$ ), что сопровождалось уменьшением уровня всех короткоцепочечных жирных кислот, преимущественно бутирата до 0,31 мг/г [0,186 : 0,624], ( $p < 0,0001$ ), оказывающего влияние на активность рецепторов GPR41 и GPR43, участвующих в синтезе инкретинов.

Впервые доказано, что метаболическая активность микробиоты кишечника у детей с ожирением и избыточной массой тела определяется филом *Bacteroidota*, родом *Bacteroides* и видами *Faecalibacterium*, *Bacteroides\_eggerthi*.

Впервые проведено исследование биотопов микробиоты кишечника с использованием различных методов исследования показало, что в биотопе «Тонкая кишка» увеличена общая бактериальная нагрузка и увеличивается количество микроскопических грибов рода *Candida* у 41,2 %, ( $p = 0,018$ ), *Micromycetes* у 23,5 % ( $p = 0,002$ ), вирусов простого герпеса у 32,4 % ( $p = 0,046$ ) и *Эпштейн-Барра* у 38,2 % ( $p = 0,021$ ) и снижением *Lactobacillis spp.*, *Eubactrium*, *Alcaligenes*. При этом биотоп «Просветная микробиота толстой кишки» у детей с ожирением и избыточной массой тела характеризовался уменьшением бактериальной нагрузки, что свидетельствовало об обеднении микробиоты колонизирующей толстый кишечник.

### **Теоретическая и практическая значимость.**

В результате проведенного исследования определена категория детей и подростков, имеющих факторы риска по развитию нарушений микробиоты кишечника, изменению метаболической активности микробиоты и синтеза определенных гормонов, участвующих в энергетическом обмене. Разработана модель оптимизации диспансерного наблюдения пациентов на амбулаторном этапе, позволяющая выявлять предикторы развития метаболических нарушений с проведением своевременных лечебно-профилактических мероприятий на ранних этапах эволюции ожирения в детском и подростковом возрасте.

### **Методология и методы исследования.**

В соответствии с поставленной целью было выполнено простое сравнительное исследование. В работе использованы: клинико-anamnestические, лабораторные, инструментальные методы (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и биоимпедансометрия), анализ микробиоты кишечника путем выделения бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и секвенирования бактериальных генов 16S рРНК, хромато-масс-спектрометрии, исследования метаболитов микробиоты кишечника (короткоцепочечных жирных кислот) методом газовой масс-спектрометрии, биоинформационный и статистический анализ данных.

### **Внедрение результатов исследования.**

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в работу Центра общественного здоровья и медицинской профилактики, а также в лечебный процесс МЦ «Профессор» ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Состав микробиоты кишечника у детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела, колонизирующих желудочно-кишечный тракт характеризуется низким разнообразием микробиоты, проявляющееся увеличением представленности бактерий филумов *Actinobacteriota* и *Euryarchaeota*, с достоверным уменьшением метаболически активного компонента- фила *Bacteroidota* с

последующим снижением продукции всех короткоцепочечных жирных кислот: уксусной, пропионовой, масляной (бутирата), оказывающих влияние на секрецию инкретинов кишечника.

2. Метаболическая трансформация микробиоты кишечника у детей и подростков, сопровождающаяся изменением уровня короткоцепочечных жирных кислот оказывает влияние на секреторную активность гормонов гастроинтестинальной системы и жировой ткани, что приводит к снижению уровня инкретинов глюкагон-подобного пептида (GLP)-1 и 2, при этом наиболее значимые изменения выражены у обследованных, имеющих увеличение площади висцерального жира, независимо от степени ожирения, позволяя выявить группу риска детей по развитию ранних нарушений углеводного обмена и жирового обменов.

#### **Личное участие автора.**

Автор принимала непосредственное участие в отборе пациентов для исследования, изучении анамнеза, антропометрических измерений, анализа композиционного состава тела, интерпретации данных лабораторных и инструментальных методов обследования, статистической обработке результатов, поиске и анализе отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, написании статей по результатам работы проведению статистической обработки результатов.

#### **Апробация результатов исследования.**

Работа обсуждена на заседании кафедры детских болезней ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Результаты работы были представлены на конгрессах, съездах, конференциях: Научно-практическое общество врачей эндокринологов Томской области в рамках научно–практического семинара «Ожирение: персонализированная коррекция и реабилитация», 26 июня 2018 г.; Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фундаментальные аспекты патологии человека: вызовы и поиск решений, посвященный 100-летию кафедры микробиологии и вирусологии, 2–12 ноября 2019 г.; XXIII Конгресс педиатров с международным участием, г. Москва, 5–7



марта, 2021 г.; Всероссийская итоговая 80-ая студенческая научная конференция им. Н.И. Пирогова, 26–28 апреля 2021 г.; Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», г. Томск, 1–2 октября 2021 г.; XIX съезд педиатров с международным участием, г. Москва, 5–7 марта, 2022 г., IX(XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение-неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 5-8 сентября 2022 г., г. Москва. Является победителем постерной сессии в IX(XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение-неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 5-8 сентября 2022 г. с докладом «Метаболическая активность микробиоты толстого кишечника у детей с ожирением». Разработана программа для ЭВМ «Программа диагностики состава пристеночной микрофлоры и гормонального статуса детей и подростков с ожирением» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2021615402 от 07.04.2022 г.)

#### **Список опубликованных работ по теме диссертации.**

По теме диссертации опубликовано 16 работ, из них 7 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, из них 4 статьи, цитируемых в базе данных Scopus. Исследование поддержано Фондом содействия инновациям «Разработка способа диагностики метаболической активности микробиоты кишечника с целью персонализации лечения ожирения у детей» договор № 13830ГУ/2018 от 03 апреля 2019 г.

#### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 196 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит источников 277, из них 22 отечественных и 255 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 41 таблицей, 22 рисунками.

## 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Ожирение как многофакторное заболевание

По данным ВОЗ, численность детей и подростков, имеющих избыточный вес или ожирение, во всем мире продолжает неуклонно увеличиваться и если эта тенденция продолжится, то число младенцев и детей раннего возраста с избыточным весом к 2025 г. вырастет до 70 млн. В последнее время ускорилась распространенность детского и подросткового ожирения в странах с низким и средним уровнем доходов, особенно в Азии. Кроме того, в странах с высоким уровнем доходов распространенность детского и подросткового ожирения замедлилась, и ее показатели стабилизировались. В 2016 г. самая высокая распространенность ожирения среди мальчиков и девочек наблюдалась в Полинезии и Микронезии, где она составила 25,4 % у девочек и 22,4 % у мальчиков; за ними следовали страны англоязычного мира с высоким уровнем доходов, а именно: США, Канада, Австралия, Новая Зеландия, Ирландия и Соединенное Королевство. Районами, где численность страдающих ожирением детей и подростков увеличилась больше всего, стали Восточная Азия, англоязычные страны с высоким уровнем доходов, а также Ближний Восток и Северная Африка. В Европе показатели распространенности ожирения были наиболее высокими среди девочек на Мальте и среди мальчиков в Греции, составляя соответственно 11,3 и 16,7 % населения. Среди мальчиков и девочек в Молдове показатели распространенности ожирения были самыми низкими и составляли соответственно 3,2 и 5 % населения. Соединенное Королевство занимало по распространенности ожирения среди девочек 73 место в мире (6 в Европе); среди мальчиков – 84 место в мире (18 в Европе). США по уровню распространенности ожирения среди девочек стояли на 15 месте в мире, среди мальчиков – на 12 месте. В США наблюдались самые высокие показатели распространенности ожирения у девочек и мальчиков среди стран с высоким уровнем доходов [190]. В Европе показатели распространенности ожирения и избыточного веса у школьников соответствуют

31,8 % [244]. Россия входит в десятку стран с высокой распространенностью ожирения. В Российской Федерации в 2007 г. выявлено 30 % молодых людей (до 30 лет) с избыточным весом и 5 % – с ожирением [17]. Ряд зарубежных исследователей относят избыточную массу тела (МТ) и ожирение к сложным многофакторным расстройствам, которые тесно связаны с особенностями психосоциальной и культурной среды [37]. Основной патогенетической причиной избыточной МТ и ожирения считают нарушение энергетического баланса между потребляемыми и расходуемыми калориями [190]. Значительная распространенность указанного нарушения вызвана рядом факторов, в число которых входят изменение рациона питания, потребление высококалорийных продуктов с повышенным содержанием жиров и сахаров, низким содержанием витаминов, минералов и других микроэлементов. Другим важным патогенетическим фактором развития ожирения и избыточной МТ считают прогрессирующую гипокинезию во всех сферах жизни современного человека [95]. Одним из важных факторов, широко обсуждаемых в последние годы и способствующих развитию ожирения, является нарушение кишечной микробиоты (КМБ). Связь изменений КМБ с ожирением и ассоциированных с ним болезней, таких как сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания подтверждается рядом исследователей [6; 147]. Таким образом, по современным данным, КМБ играет важную роль в патофизиологии ожирения, участвуя в регуляции МТ, энергетического гомеостаза и воспаления, так как физиологические функции КМБ распространяются далеко за пределы кишечника (печень, головной мозг, жировая ткань и др.) [6; 147]. Дисбиоз кишечника у взрослых, страдающих ожирением, по сравнению с лицами с нормальной массой тела при перекрестной оценке имеет существенные отличия [18]. Доказано, что изменения в микробиоте кишечника обнаруживаются у пациентов с ожирением и метаболическими заболеваниями. Дисбаланс состава микробиома, такой как изменения соотношения *Bacteroidetes/Firmicutes* и присутствия различных видов рода *Lactobacillus*, может способствовать ожирению и сопутствующим заболеваниям (сахарный диабет 2 типа, гипертония, дислипидемия, депрессия, синдром обструктивного апноэ во сне)

[22]. Однако, есть и исследования, которые противоречат этой теории. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для улучшения знаний о влиянии микробиоты, ее метаболитов и пробиотиков на развитие ожирения [22]. Микробиота каждого человека уникальна, ее состав и композиция в различные возрастные периоды под влиянием широкого спектра определенных факторов (диеты, антибактериальной терапии, перенесенных болезней и даже механизма родов) изменяются на протяжении всей жизни [14]. Немаловажная роль в развитии и метаболическом программировании ребенка на всех критических этапах отведена микробиоте. Что касается качественного и количественного состава микробиоты кишечника у детей с избыточной массой тела и ожирением исследования продолжают накапливаться. В литературе встречаются достаточно разные и противоречивые данные, касающиеся отдельных представителей бактерий, встречающихся у детей с избыточной массой тела. Механизмы, посредством которых кишечная микробиота оказывает влияние на развитие ожирения, активно изучаются, до сих пор полностью не объяснены [113; 273]. Тем не менее, исследования показывают, что существует несколько задействованных молекулярных путей. Многочисленные данные о влиянии микробиоты на метаболизм позволили сформулировать представление о том, что кишечная микробиота, является «виртуальным эндокринным органом». Чтобы понять, как работает данный сложный механизм, многие современные авторы выделяют некую ось-кишечник-мозг, которая представляет собой комплексную нейро-гуморальную связующую систему, необходимую для поддержания метаболического гомеостаза. Элементами этой системы являются: центральная нервная система (ЦНС), энтеральная нервная система (ENS), вегетативная нервная система (VNS) с относящимися к ней пара- и симпатическими ветвями, нейроэндокринная и иммунная системы, кишечная микробиота [44]. Связь между компонентами оси осуществляется в результате преобразования сенсорной информации в нейронные, гормональные и иммунные сигналы, передающиеся от ЦНС к кишечнику и обратно [172]. Во многих исследованиях доказано, что КМБ способствует метаболизму пищевых волокон в короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), которые в свою

очередь оказывают защитное действие на поддержание нормальной МТ, которое достигается путем улучшения липидного обмена на молекулярном уровне, так и за счет воздействия на выработку гормонов кишечника (инкретинов: GIP, GLP-1, GLP-2, PYY), которые участвуют в регуляции аппетита, метаболизма глюкозы, что может вызвать снижение инсулинорезистентности и снизить развитие ожирения [92; 116].

Влияние микробиоты кишечника на развитие ожирения осуществляется благодаря, участию в секреции гормонов, регулирующих аппетит, регуляции целостности кишечного барьера и гомеостаза глюкозы (чувствительность к инсулину), которое осуществляется как посредством прямого влияния на органы, так и на нервные пути. Большая часть микробиоты сосредоточена в подвздошной и толстой кишке, в которых находится наибольшее количество энтероэндокринных L-клеток, которые продуцируют глюкагоноподобный пептид-1 и 2 (GLP-1, GLP-2), пептид YY (PYY) и др. эндокринно (в кровотоке) или паракринно, непосредственно в клетки-мишени, через клеточные отростки при приеме питательных веществ.

Основным эффектом GLP-1 является способность снижать уровень гликемии путем усиления уровня инсулина. GLP-2 оказывает ряд эффектов, включая рост и дифференцировку клеток кишечника, тем самым улучшая функцию кишечника, уменьшение разрушения костной ткани и обеспечивая нейрозащиту. С другой стороны, чрезмерное увеличение SCFAs может привести к противоположному эффекту-увеличению веса [116], поэтому роль SCFAs в развитии ожирения остается спорной. Кроме того, микробиота способствует правильному функционированию иммунной системы различными способами [82]. Во-первых, она обеспечивает физическую защиту от энтеропатогенов, поддерживая целостность кишечного барьера [113]. Во-вторых, играет важную роль в иммуномодуляции путем влияния на иммунный ответ симбиотическими бактериями, улучшая активность макрофагов и естественных килеров (NK) [82]. При этом, микробиота способствует развитию толерогенных дендритных клеток и регулирует пути, связанные с воспалением [113]. Более того, метаболическая

эндотоксинемия, вызванная ЛПС (липополисахаридами) может привести к хроническому воспалительному процессу, который увеличивает гиперпродукцию адипоцитов и предшественников адипоцитов. «Здоровая КМБ» может снизить хроническое воспаление низкой степени и связанный с ним адипогенез [102]. Несмотря на то, что зависимость между составом КМБ и ожирением еще не полностью изучена, несомненно пациенты с «нездоровой» КМБ подвержены более высокому риску ожирения и связанных с ним сопутствующих заболеваний [148]. В этой связи модификация микробиоты кишечника, в комплексе с диетой, образом жизни и физическими упражнениями, может стать новым перспективным и безопасным подходом к лечению и профилактике ожирения .

## 1.2 Кишечная микробиота, ее состав и функция в норме

Термин «микробиом» был предложен J. Lederberg для обозначения всего генетического материала, содержащегося в микробиоте человека. Численность генов «микробиома» на три порядка выше, чем собственных генов организма человека (600 тыс. генов микробиоты против 25 тыс. функционирующего генома человека), что послужило основанием рассматривать совокупность всех микроорганизмов в качестве «суперорганизма». Большая часть микробиома человека сосредоточена в ЖКТ [229] и в основном состоит из бактерий (аэробных, анаэробных, грамположительных и грамотрицательных), которые находятся в биопленке, состоящей из экзополисахаридно-муцинового матрикса и микроскопических грибов, вирусов. Распределяется микробиота как вертикально (от ротовой полости до нижних отделов толстой кишки), так и горизонтально (от просвета до различных слоев слизистой оболочки) этому способствуют показатели (рН и концентрация кислорода, питательные вещества), которые меняют свои уровни, начинаясь от кислой среды и аэробных условий желудка и переходя в нейтральную и анаэробную среду толстой кишки [160],

а наиболее простые углеводы всасываются в терминальной подвздошной кишке, и, следовательно, в отделах ЖКТ ниже илеоцекального клапана бактерии усваивают непереваренные хозяином углеводы, сложные молекулы, а также мукопротеины. В результате комбинации вышеописанных факторов бактерии имеют специфическое распределение в кишечнике человека.

Бактерии (*Bacteria*) при этом составляют более 99 % прокариотической части микробиоты, археи (*Archaea*) – менее 1 % [26; 56]. КМБ представлена десятью основными типами (филумами) бактерий – *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Cyanobacteria*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Lentisphaerae*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, *Synergistetes* и *Verrucomicrobia*, а также одним типом домена *Archaea* – *Euryarchaeota* [88; 216]. При этом *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* являются доминирующими бактериальными группами, отвечая за состав 80–99 % микробиоты кишечника здоровых лиц [216]. Если говорить о родах бактерий, то представители немногим более 10 родов (*Alistipes*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus* и некоторые другие) отвечают примерно за 70–90 % всего состава КМБ [26]. Основными и практически единственными представителями архей в КМБ являются метаногены (доминирующий вид – *Methanobrevibacter smithii*), общее количество которых может колебаться от  $10^7$  до  $10^{10}$  в 1 г [180]. Эукариоты в кишечнике представлены в основном дрожжеподобными грибами рода *Candida*, встречающимися у 70 % здоровых людей [228], а также простейшими. Вирусы представлены преимущественно бактериофагами [14]. В целом, в составе микробима тонкой кишки преобладают представители *Lactobacillales* или *Proteobacteria*. Однако в толстом кишечнике уже *Bacteroides* и *Clostridiales* становятся доминирующими в составе микробиома [57]. Главная микрофлора толстой кишки включает в себя анаэробные бактерии родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и др. Аэробные бактерии (кишечные палочки, лактобациллы, энтерококки и др.), составляют сопутствующую микрофлору.

К остаточной микрофлоре относят стафилококки, клостридии, протей, грибы. Однако, такое деление крайне условно. В толстой кишке человека в различном количестве присутствуют бактерии родов *Actinomyces*, *Bacillus*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Pseudomonas*, *Veillonella*, *Acidominococcus*, *Anaerovibrio*, *Butyrovibrio*, *Acetovibrio*, *Campylobacter*, *Disulfomonas*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Propionobacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Selenomonas*, *Spirochetes*, *Succinomonas*, *Wolinella*. Кроме указанных групп микроорганизмов можно обнаружить также представителей и других анаэробных бактерий (*Gemiger*, *Anaerobiospirillum*, *Metanobrevibacter*, *Megasphaera*, *Bilophila*), различных представителей непатогенных простейших родов (*Chilomastix*, *Endolimax*, *Entamoeba*, *Enteromonas*) и более десяти кишечных вирусов. Между колониями микроорганизмов и кишечной стенкой имеется тесная взаимосвязь, что позволяет их объединять в единый микробно-тканевой комплекс, который образуют микроколонии бактерий и продуцируемые ими метаболиты, слизь (муцин), эпителиальные клетки слизистой оболочки и их гликокаликс, а также клетки стромы слизистой оболочки (фибробласты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла и др.). КМБ в виде биопленки представляет собой сложную метаболическую систему симбиотического пищеварения, выполняющую многие взаимно полезные функции. Выделяют полостную и пристеночную микрофлору. Полостная микрофлора является доминирующей от всей микробной популяции, является более изменчивой и зависит от поступления пищевых субстратов [14]. Пристеночная микробиота интимно связана с кишечной стенкой и не доступна для исследования с использованием неинвазивной диагностики. Также различают облигатные виды бактерий (главная, автохтонная, индигенная, резидентная микрофлора) – 90 %, факультативные (добавочная, сопутствующая) – около 10 % и транзиторные (случайные виды, аллохтонная, остаточная микрофлора) – 0,01%. В физиологических условиях содержание бактерий в тонкой кишке



колеблется от  $10^4$  на мл содержимого в тощей кишке до  $10^7$  мл в подвздошной, при этом в проксимальных отделах тонкой кишки обнаруживаются преимущественно грамположительные аэробные бактерии, в дистальных – грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы. Наибольшее количество микроорганизмов обитает в толстой кишке до  $10^{11}$ – $10^{12}$  г, что составляет около 70 % всех микроорганизмов, населяющих организм человека [14]. По характеру взаимоотношений с микроорганизмами дифференцируют на патогенную и непатогенную микробиоту. Состав микробиоты различных биотопов у детей продолжает изучаться [14]. Отношение анаэробов к аэробам в норме постоянно 10 : 1 (или  $10^{2-3}:1$ ) зависимо от биотопа. При анализе данных, полученных путем анализа 13 355 генов 16s-секвенированием РНК, показано, что микробиота состоит из 395 филогенетически обособленных групп микроорганизмов, из которых 244 (6 %) являются новыми. При этом из 244 (80 %), т. е. 195 групп, представлены ранее неизвестными микроорганизмами, не культивированными на питательных средах [26]. В настоящее время остается спорным вопрос о количестве семейств, родов и видов микроорганизмов, составляющих микробиом человека. Продолжают открываться новые представители КМБ, ввиду использования новых методов диагностики.

#### Основные характеристики нормальной КМБ.

Видовое (таксономическое) биоразнообразие микробиоты – одна из важных характеристик микробиоты. Увеличение биоразнообразия повышает «надежность» любой экосистемы, служа так называемой «страховкой» от потери или недостаточной функциональной активности отдельных видов [216; 276]. Выделяют два вида разнообразия микробиоты человека: альфа-разнообразие (в пределах одного образца) и бета-разнообразие (между отдельными образцами). Несмотря на значительное разнообразие видов микроорганизмов в составе КМБ, большинство представителей условно принадлежит только к четырем типам (филам) в современной биологической

систематике: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* и *Archea*. Согласно данным М. Arumugam et al. выделяют 3 энтеротипа: *Bacteroides-enterotype*, *Prevotella-enterotype*, *Ruminococcus-enterotype*. Выявлена взаимосвязь между численностью каждого таксона и характером питания людей. У вегетарианцев и сельских жителей часто встречается *Prevotella-enterotype* типичный для сахаролитической (углеводной) диеты. *Bacteroides-enterotype* доминирует у населения, потребляющего животную пищу, обогащенную белками, аминокислотами, насыщенными жирными кислотами, типичную для любителей восточной кухни. *Ruminococcus-enterotype* характерен для лиц, употребляющих разнообразную пищу. Во всех энтеротипах среди всех индигенных микроорганизмов 30 % составляют бактерии рода *Bacteroides*, при этом энтеротипы могут варьировать в зависимости от разнообразия пищевых продуктов [88]. Типы *Firmicutes* и *Bacteroidetes* составляют более 90 % бактериальной популяции в толстой кишке, где плотность микробиоты наибольшая. При этом представители типов *Actinobacteria* и *Proteobacteria* практически всегда присутствуют в составе КМБ в относительно невысоком содержании [272]. Фила *Firmicutes* состоит из 15 родов: *Actinobacter*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Heliobacterium*, *Heliospirillum*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Listeria*, *Micoplasma*, *Spiroplasma*, *Sporomusa*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*. Фила *Bacteroidetes* включает 7 родов: *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Chlorobium*, *Flavobacterium*, *Chlamidia*, *Prostheco bacter*, *Verrucomicrobium*. Фила *Actinobacteria* представлена 7 родами: *Actinobacter*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Frankia*, *Micrococcus*, *Mycobacterium*, *Propionibacterium* [14]. Для оценки видового разнообразия/биоразнообразия микроорганизмов используют принятые в микробной экологии показатели – общее количество операционных таксономических единиц (ОТЕ), индекс разнообразия Шенона, индекс разнообразия Симпсона [18]. Эволюционные исследования показали, что показатель биоразнообразия зависит от состояния здоровья, возраста, приема препаратов (антибиотики [231], омепразол [157],

питания человека). У детей до 3-летнего возраста микробное разнообразие ниже, чем у взрослых. Однако старше данного возраста оно выравнивается. Сниженный уровень микробного разнообразия может служить маркером, например, аллергических заболеваний (атопический дерматит) в последующем [218]. У здоровых взрослых людей видовое разнообразие микробиоты поддерживается на достаточно высоком уровне достаточно долго (до 80 лет) и зависит не столько от географических факторов и/или этнической причинами, сколько характером питания (диета, рацион) и образом жизни [133; 247]. Более высокие показатели микробного разнообразия характерны для «аграрных» популяций обусловлены характером питания, а именно наличия высокого количества пищевых волокон (зерновые и зернобобовые культуры, овощи, фрукты) и низким содержанием животных жиров и белков [110; 247].

С биоразнообразием микробиоты тесно связаны еще две характеристики микробиоты. F. Bäckhed основываясь на положениях концепции C. S. Holling, предложил использовать термин «стабильность» (англ. stability) для обозначения способности КМБ человека сохранять устойчивость в условиях постоянного действия различных факторов (диета, прием антибиотиков, стресс и др.) [132; 233]. Стабильность микробиоты определяется состоянием ее ключевых видов – «ядра микробиоты» [170]. Временные неблагоприятные воздействия приводят к определенным колебаниям в структуре КМБ и ее ядра, характеризующиеся изменением долей ее основных представителей и не затрагивая, как правило, ее состав и являются обратимыми [166; 170; 234; 243]. В основе функциональной избыточности (экологическая эквивалентность) [130; 163] лежит возможность выполнять схожие метаболические функции филогенетически различными микроорганизмами. КМБ обладает высокой степенью функциональной избыточности, биологический смысл, которой заключается в поддержании функциональной стабильности микробиоты, обеспечивающее ей определенные эволюционные преимущества в мутуалистических

взаимоотношениях с организмом хозяина [24; 168]. В ряде метагеномных исследований (в т. ч. «Human Microbiome Project» НМР), было показано, что несмотря на значительную разницу в индивидуальном составе КМБ (большой уровень бета-разнообразия), относительная численность функциональных категорий генов (COG) и метаболических путей (KEGG) у этих же индивидуумов практически не различалось. Один из наиболее показательных примеров функциональной избыточности – способность трех филогенетически разных групп микроорганизмов (метаногенные археи (*Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae*), сульфат-редуцирующие бактерии (*Desulfovibrio spp.*, в т. ч. *Desulfovibrio piger*, *Desulfobacter spp.* и др.) и бактерии-ацетогены (*Ruminococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Blautia hydrogenotrophica*, *Marvinbryantia formatexigens*), утилизировать водород, производимый другими бактериями в процессе брожения, используя при этом различные метаболические пути, специфичные для каждой группы [49; 178]. Прием антибиотиков может нарушать состав КМБ, приводя, в частности, к уменьшению численности бутират-продуцирующих бактерий и развитию антибиотик-ассоциированной диареи, не связанной с *Clostridium difficile* [277], но чаще всего этого не происходит благодаря тому, что вместо одних видов бутират-продуцирующих бактерий их функцию на себя принимают другие виды. Например, несмотря на уменьшение количества ОТЕ, ассоциированных с родом *Faecalibacterium*, после 5-дневного курса ципрофлоксацина, численность других бутират-продуцирующих бактерий (*Butyrivibrio fibrisolvens*, *Roseburia intestinalis* и *Anaerostipes coli SS2/1*), относящихся к кластеру XIVa, напротив, возросла [258]. В упрощенной экспериментальной модели КМБ человека было наглядно показано как функциональная избыточность, с одной стороны, и метаболическая «специализация» представителей двух основных бактериальных филумов (*Firmicutes* и *Bacteroidetes*), с другой стороны, позволяет обеспечить стабильность экосистемы кишечника в целом [53].

В 2009 г. французскими учеными ( INRA ) была выдвинута гипотеза о существовании филогенетического ядра микробиоты, представленного доминирующими микроорганизмами, встречающимися у большинства индивидуумов [268]. Состав ядра микробиоты может быть описан на разных таксономических уровнях. Так, на уровне филумов домена *Bacteria* ключевыми являются представители *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и, возможно, *Verrucomicrobia* и *Proteobacteria* [151; 216]. Некоторые ученые к компонентам ключевой микробиоты относят *Methanobrevibacter smithii*, представляющий филум *Euryarchaeota* домена *Archaea*, способный утилизировать избыточно производимые другими микроорганизмами водород и углекислый газ, а также активировать дендритные клетки человека [132; 180; 252]. На уровне семейств в составе КМБ доминируют представители семейств *Lachnospiraceae*, *Bacteroidaceae* (под *Bacteroides*), *Ruminococcaceae*, а также *Rikenellaceae* (под *Alistipes*) и *Porphyromonadaceae* (под *Parabacteroides*) [25; 164; 176]. Наиболее вероятные кандидаты в состав ядра на уровне родов (в алфавитном порядке) – *Alistipes*, *Anaerostipes*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum* и, возможно, некоторые другие [88; 268]. На видовом уровне филогенетическое ядро микробиоты может состоять, по различным данным, всего лишь из 40–100 видов микроорганизмов [26; 151]. Применение функционально-ориентированных подходов позволило выдвинуть концепцию функционального ядра, которое представляет собой набор стабильных микроорганизмов, которые отвечают за большинство функций микробиоты, таких как ферментация полисахаридов (гликанов), продукция короткоцепочечных жирных кислот (бутират, пропионат, ацетат), биосинтез аминокислот, в том числе незаменимых (лизин, треонин), деградация аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан), биосинтез витаминов группы К, участие в метаболизме желчных кислот, холина и

ксенобиотиков и, вероятно, продукции некоторых биологически активных соединений – противовоспалительных, антимикробных, иммуностимулирующих (бактериоцинов, липополисахаридов, экзополисахаридов и т.д) [24; 26; 29; 50; 77; 251; 262], в результате китайскими учеными был предложен термин, «филофункциональное ядро» [30]. С.И. Ситкиным и соавт. [19] в своих работах используют понятие «филометаболическое ядро микробиоты» [19; 55; 181], где микробиом должен рассматриваться не с таксономических, а с функциональных (метаболических) позиций. Например, на таксономическом уровне ядро может состоять из представителей филумов *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Actinobacteria* или же семейств *Lachnospiraceae*, *Bacteroidaceae*, *Ruminococcaceae*, *Rikenellaceae* и *Porphyromonadaceae*, а на функциональном (метаболическом) уровне включать в себя группы микроорганизмов, выполняющих сходные метаболические функции (микроорганизмы при этом могут быть филогенетически не связаны между собой).

Основные функциональные группы микроорганизмов, обеспечивающие «ключевые» метаболические функции по мнению С.И. Ситкина и соавт. [19; 55] представлены основными группами и подгруппами. Бутират-продуцирующие бактерии (БПБ) представлены несколькими подгруппами: первая подгруппа – *Eubacterium rectale*, *Roseburia spp.* (*R. faecis*, *R. hominis*, *R. intestinalis*, *R. Inulinivorans*); вторая подгруппа – *Eubacterium hallii*, *Anaerostipes spp.* (*A. caccae*, *A. hadrus*, *A. rhamnosivorans*), *Clostridium sp. SS2/1* (*Anaerostipes coli SS2/1*); третья подгруппа – *Faecalibacterium prausnitzii*; четвертая подгруппа – *Anaerotruncus colihominis*, *Butyrivibrio crossotus*, *Coprococcus spp.* (*C. eutactus*, *C. comes*), *Subdoligranulum variabile*. В качестве косубстрата БПБ в 1–3 подгруппах используют экзогенный ацетат и путь бутирил-Ко А: ацетат-Ко А-трансферазы (but). Вторая подгруппа использует в качестве дополнительного косубстрата лактат. БПБ четвертой подгруппы используют в основном путь бутират-киназы (buk). Пропионат-продуцирующие бактерии (ППБ) представлены первой подгруппой (сукцинатный путь): *Bacteroides spp.* (*B.*

*fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Veillonella* spp. (*V. parvula*), *Dialister succinatiphilus*, *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Akkermansia muciniphila*; вторая подгруппа (акрилатный путь): *Coprococcus catus*, *Megasphaera elsdenii*, *Clostridium lactatifermentans*; третья подгруппа (пропандиоловый путь): *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus* spp. (*R. gnavus*, *R. torques*), *Blautia obeum*. Ацетат-продуцирующие бактерии (ацетогены) представлены *Bacteroides* spp. (*Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus* и др.), *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Collinsella aerofaciens*, *Lactobacillus* spp., *Veillonella* spp. Кроме того, в отдельную группу выделены водород-утилизирующие микроорганизмы (водородотрофы), которые представлены: редуцированными ацетогенами (*Ruminococcus* spp. (*R. bromii*), *Clostridium* spp., *Blautia hydrogenotrophica* (*R. hydrogenotrophicus*), *Blautia hanseni*, *Marvinbryantia formatexigens*; сульфат-редуцирующими лактат-утилизирующими бактериями (СРБ) (*Desulfovibrio piger*; метаногенами (*Methanobrevibacter smithii*); лактат-продуцирующими бактериями (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Collinsella aerofaciens*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides* spp.); бактериями, метаболизирующими желчные кислоты (деконъюгация, окисление, эпимеризация, 7 $\alpha$ -дегидроксилирование, эстерификация, десульфатация) (*Alistipes* spp., *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Escherichia* spp., *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Ruminococcus* spp.; бактериями, метаболизирующими белки и аминокислоты (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Streptococcus* spp.; бактериями, участвующие в биосинтезе витаминов (*Bacteroides* spp. (*B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Bifidobacterium* spp. (*Bifidobacterium longum*)); оксалат-утилизирующими бактериями (*Oxalobacter formigenes*). Основные характеристики филометаболического ядра следующие. Доля филометаболического ядра составляет, более 50 % от общей численности КМБ. Отдельные представители (флотипы) присутствуют у абсолютного большинства индивидуумов конкретной популяции/субпопуляции (75–100 %). Состав варьирует как на

индивидуальном, так и на популяционном уровне и зависит от возраста, диеты/характера питания и этногеографических особенностей, а также от глубины анализа (метода исследования) и состояния здоровья человека. Наибольшая вариабельность таксономического состава отмечается на видовом и родовом уровнях, наименьшая – на уровне филумов. Характерна высокая степень функциональной избыточности, низкая степень конкуренции между видами, входящими в его состав, в т. ч. между филогенетически близкородственными видами (например, *Faecalibacterium* и *Subdoligranulum*, *Blautia* и *Dorea*). Преобладают виды, отвечающие за «ключевые» метаболические функции. Характерна повышенная устойчивость к действию антибиотиков и других повреждающих факторов. Состав филометаболического ядра и соотношение его компонентов (как на таксономическом, так и на функциональном уровнях) отражают фундаментальные процессы, связанные с взаимодействием микробиоты и организма человека, и могут служить эффективными биомаркерами дисбиотических изменений (как первичных, так и вторичных), связанных с состоянием здоровья человека.

Функции нормальной микробиоты кишечника заключаются в создании колонизационной резистентности [198], регуляции газового состава, редокс-потенциала кишечника и других полостей организма хозяина [207], продукции ферментов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов, а также улучшении пищеварения и усилении перистальтики кишечника [100], участии в водно-солевом обмене [198] и в обеспечении эукариотических клеток энергией [70], детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов преимущественно за счет гидролитических и восстановительных реакций [198], продукции биологически активных соединений (аминокислот, пептидов, гормонов, жирных кислот, витаминов) [198; 239], иммуногенной функции [198], морфокинетическом действии (влияние на структуру слизистой оболочки кишечника, поддержание



морфологического и функционального состояния желез, эпителиальных клеток) [198], мутагенной или антимутагенной функции [198], участии в канцеролитических реакциях (способность индигенных представителей нормальной микрофлоры нейтрализовывать вещества, индуцирующие канцерогенез) [265].

Микробиота образует сложную симбиотическую связь с хозяином, в которой хозяин обеспечивает питательную среду для микробиоты, а она, в свою очередь, ответственна за метаболические, защитные и структурные функции, которые не кодируются геномом хозяина [273]. Таким образом, с позиции современных данных КМБ представлена совокупностью генетического материала, входящего в состав микробиома человека. КМБ представлена определенным набором микроорганизмов, включающих бактерии, вирусы и микроскопические грибы.

Состав филогенетического ядра микробиоты относительно стабилен, варьирует как на индивидуальном, так и на популяционном уровне и зависит от многих факторов (возраст, диеты, метода исследования, состояния здоровья) отражает фундаментальные процессы, связанные с взаимодействием микробиоты и организма человека, и могут служить эффективными биомаркерами дисбиотических изменений, связанных с состоянием здоровья человека.

### 1.3 Влияние микробиоты на метаболическое программирование ребенка в различные периоды его развития

Микробиота каждого человека уникальна, ее состав и композиция в различные возрастные периоды под влиянием широкого спектра определенных факторов (диеты, антибактериальной терапии, перенесенных болезней и даже механизма родов) изменяются на протяжении всей жизни [162]. По мнению ученых, наследственность определяет лишь на 20 % здоровье ребенка, а на 80 % – условия окружающей среды (питание,

физическая нагрузка, образ жизни). Сферой интересов генетики являются геном, т.е. совокупность всех генов в наследственном материале, и процессы, которые ведут к изменениям в генах ДНК. Однако, разнообразие признаков и проявлений возможно, благодаря эпигеному, т. е. совокупности всех вторичных ненаследуемых изменений в геноме или «программного обеспечения», помогающего клеткам использовать свой генетический код. Есть «эпигенетические переключатели», способные прекратить или активизировать работу каждого гена.

Термин «эпигенетика» ввел в 1942 г. биолог Конрад Уоддингтон как производное от слов «генетика» и аристотелевского слова «эпигенез» (учение о последовательном эмбриональном развитии). Эпигенетическое программирование – это процесс, в котором под влиянием факторов внешней среды и питания изменяются активность и соответственно функция отдельных генов, приводящая к изменениям метаболизма. По мнению многих ученых, внутриутробный, неонатальный и период раннего детства – критические этапы развития ребенка, от которых во многом зависит состояние его здоровья в течение всей жизни [183]. Именно в данный период устанавливается и фиксируется широкая метаболическая траектория, которая может повлечь за собой нарушение метаболической адаптации во взрослой жизни и способствовать развитию ожирения. Немаловажная роль в развитии и метаболическом программировании ребенка на всех критических этапах отведена микробиоте. Влияние микробиоты на внутриутробное метаболическое программирование. Метаболическое программирование, в т. ч. благодаря микробиоте, начинается еще внутриутробно, благодаря микробиоте матери. Микробиота беременной женщины обеспечивает ей метаболизм, необходимый для вынашивания здорового ребенка. Молекулярно-генетические исследования, проведенные в последнее десятилетие, свидетельствуют о том, что процесс микробной колонизации начинается внутриутробно и ребенок получает микробиоту матери в течение всей

беременности, родов и грудного вскармливания. Таким образом, микроорганизмы начинают заселять человеческий плод еще в утробе матери. Бактерии различных видов обнаружены в плаценте, околоплодных водах, пуповинной крови и меконии новорожденных. Различными учеными в меконии обнаружены *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* и *Streptococcus* [39]. Ряд авторов, в т. ч. M. Hornef и J. Penders, отвечая на вопрос, существует ли пренатальная бактериальная микробиота, проанализировали исследования, посвященные данной тематике, и предположили, что на сегодняшний день недостаточно данных, свидетельствующих о существовании микробиоты плода [94]. Однако, подавляющее большинство исследователей солидарны с мнением, что плод нестерилен. Закономерности формирования микробиоты плода и ее роль в формировании здоровья ребенка продолжают активно изучаться. K. Aagaard et al. свидетельствуют о наличии в плаценте клинически здоровых беременных женщин разнообразного по видовому составу микробиома, состоящего преимущественно из представителей непатогенных *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides* и *Fusobacteria*, схожего по таксономическому профилю с микробиомом ротовой полости; предполагается, что бактерии могут транслоцироваться во время беременности из ротовой полости в плаценту [128]. Таким образом, одонтогенные инфекции (периодонтит) во время беременности увеличивают риск преждевременных родов и осложнений беременности [259]. Кроме того, наличие определенных бактерий в составе оральной микробиоты беременной женщины (например, *Actinomyces naselundii*) ассоциируется с более низкой МТ ребенка при рождении и преждевременными родами, в то время как присутствие лактобацилл с более высокой МТ при рождении и более поздними родами [255]. Нарушение микробного состава вагинальной микрофлоры беременной женщины ассоциируется с более высокой частотой преждевременных родов [225]. Неблагоприятными вариантами дисбиоза влагалища беременной женщины являются повышенное содержание

*Gardnerella* и *Ureaplasma spp.*, снижение содержания *Lactobacillus spp.*, колонизация *Candida albicans*. Бактерии *Burkholderia*, *Streptosporangium* и *Anaeromyxobacter* были обнаружены в плаценте у женщин с преждевременными родами, в то время как при доношенной беременности преобладали *Paenibacillus* [242]. Наличие ожирения или диабета у женщины в период, предшествующий беременности, является другим важным фактором увеличения риска ожирения у потомства. По данным Р. Catalano, R. Ромеги и соавт., избыточный вес и ожирение у женщины до наступления беременности являются достоверно сильными факторами риска развития ожирения и метаболических нарушений у потомства [200; 245]. КМБ женщин с ожирением отличается от микробиоты здоровых женщин. При изучении состава микробиоты беременных женщин с учетом избыточной МТ установлено, что при избыточной массе тела до беременности у женщин достоверно выше содержание *Bacteroides*, *Staphylococcus* и *Clostridium*. Причем уровень этих бактерий повышался от I до III триместра беременности. Высокий уровень содержания *Bacteroides* коррелировал с наибольшей прибавкой МТ за время беременности [200]. У женщин с нормальным весом выявлена тенденция к увеличению содержания *Bifidobacterium*. Следует отметить, что программирующим влиянием обладает также высокая прибавка в весе во время беременности у женщин с адекватным ее индексом до беременности и рождением у них крупного плода. Ожирение и избыточное питание беременной увеличивают уровень глюкозы и инсулина у плода, синтез лептина и его секреция адипоцитами плода, что еще больше повышает уровень глюкозы, инсулина, лептина и модулирует метаболический ответ нейронов гипоталамуса с развитием макросомии у плода и новорожденного, программируя рост избыточной МТ у потомства [76]. Существуют доказательства того, что рождение крупного младенца вне зависимости от индекса массы тела матери и наличия гестационного диабета увеличивает у него риск развития метаболического синдрома к 5-летнему

возрасту, причем большее значение имеет рождение с крупным весом даже без гестационного диабета у матери [213]. Полученные данные позволяют говорить, что ожирение в период беременности создает значительный риск развития разнообразных метаболических нарушений у будущего ребенка. Аналогичное исследование было проведено у младенцев. Дети с более высоким уровнем содержания *Staphylococcus aureus* имели тенденцию к более высоким показателям индекса массы тела. При длительном наблюдении за детьми показана важная роль *Bifidobacterium*. Так, у детей, имевших низкие уровни содержания *Bifidobacterium* в возрасте 3, 6, 9 месяцев жизни, чаще развивался высокий индекс массы тела в возрасте 7–10 лет. В работе финских ученых было впервые продемонстрировано, что снижение уровня содержания *Bifidobacterium* в младенчестве является фактором риска развития ожирения в последующие годы жизни [81]. У детей с задержкой внутриутробного развития увеличиваются пролиферация адипоцитов и дифференциация преадипоцитов, а также аккумуляция липидов, которое обнаруживается сразу после рождения детей [179]. Воздействие различных факторов (состояние здоровья беременной, ее масса тела, питание, образ жизни, прием антибактериальных препаратов, влияние окружающей среды и др.) влияет на микробиоту различных биотопов беременной женщины и опосредованно на микробиоту плода, тем самым оказывая влияние на метаболическое внутриутробное программирование. Влияние микробиоты на интра- и постнатальное программирование ожирения. Наиболее значимая микробная колонизация ребенка происходит во время родов и после рождения. Следует отметить, что микробная колонизация новорожденного является мультифакториальным и очень уязвимым процессом. Состав формирующейся микробиоты зависит от гестационного возраста ребенка, способа родоразрешения, типа вскармливания, антибактериальной терапии, санитарно-гигиенических условий окружающей среды, географических условий и др. [203]. КМБ в первые несколько дней жизни ребенка

неоднородна, и состав ее меняется очень быстро. При вагинальном родоразрешении КМБ ребенка представлена *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Sneathia* и входящими в состав вагинальной микрофлоры матери микроорганизмами. Пищеварительный тракт ребенка интенсивно заселяется аэробными и факультативными анаэробными бактериями – *E. coli* и другими энтеробактериями, энтерококками и стафилококками, которые снижают концентрацию кислорода в кишечнике и, таким образом, подготавливают условия для колонизации облигатными анаэробами. С конца 1 недели жизни ребенка в КМБ начинают доминировать строгие анаэробы (*Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Clostridium*), которые приводят к супрессии аэробной флоры. Источником бифидобактерий и бактероидов для ребенка, как правило, является КМБ матери [162]. У детей, рожденных путем кесарева сечения, КМБ характеризуется меньшим разнообразием видов бактерий, низким содержанием *Bifidobacterium* и *Bacteroides* в сравнении с КМБ детей при вагинальных родах [183]. В составе КМБ у детей, рожденных оперативным путем, чаще обнаруживаются различные условно-патогенные микроорганизмы (*C. difficile*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Haemophilus* и *Veillonella*) [203]. Ввиду отсутствия в составе КМБ младенца, рожденного с помощью кесарева сечения, вагинальных микроорганизмов матери не имеется конкуренции за питательные субстраты внутрикишечного содержимого, что позволяет занять нишу микроорганизмам из окружающих источников, преимущественно представителям микробиоты кожи матери и окружающей среды стационара (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium spp.*) [96]. При кесаревом сечении формирование КМБ у детей происходит более длительно [79]. Таким образом, способ родоразрешения является существенным фактором, определяющим формирование и состав КМБ. Однако не определена продолжительность персистирования отличий в составе КМБ детей, рожденных путем кесарева сечения, по сравнению с составом КМБ детей при естественных родах [219].

Кроме того, применение антибиотиков оказывает существенное влияние на становление КМБ ребенка. Применение антибиотикотерапии при родах или в постнатальном периоде, особенно необоснованное, ведет к уменьшению в КМБ младенца количества *Bacteroides* и увеличению представителей класса *Clostridium* [175]. Неблагоприятно сказывается антибиотикотерапия кормящих матерей в послеродовом периоде и на микробиоте грудного молока. Уменьшается количество бифидо- и лактобактерий в грудном молоке, а в КМБ ребенка, соответственно, увеличивается относительное содержание *Clostridium difficile* и *Enterococcus* [219]. Антибиотикотерапия новорожденных коррелирует с развитием в старшем возрасте астмы, аллергии и ожирения [94]. Микробиота матери и санитарное состояние окружающей среды определяют характер первичной колонизации ребенка, в последующем состав КМБ во многом зависит от типа вскармливания. Грудное молоко служит важным фактором в формировании микробиоценозов ребенка, способствует профилактике ожирения, поскольку содержит вещества с антимикробным и пребиотическим потенциалом (бета-лактоза, лактоферрин, олигосахариды, секреторные иммуноглобулины А, лейкоциты, лизоцим и др.) и является главным источником симбиотических микроорганизмов (бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков) для грудного ребенка [186]. КМБ ребенка, получающего исключительно грудное вскармливание, характеризуется высоким популяционным уровнем бифидобактерий и низким содержанием *C. difficile* и *E. coli* [219].

В литературе появились интересные данные, касающиеся особенностей микробиоты грудного молока матерей в зависимости от индекса МТ до беременности и темпов прибавки МТ в течение беременности. Так, в первые 6 мес. после рождения ребенка молоко матерей с высоким индексом МТ отличалось более высоким содержанием *Staphylococcus*, *Lactobacillus* и низким уровнем *Bifidobacterium*, что предрасполагает к развитию дисбиоза и, как следствие, к увеличению риска избыточной МТ и ожирения в будущем.

Это пилотное исследование еще раз подчеркивает необходимость коррекции МТ на этапе планирования беременности [255]. У детей на искусственном вскармливании в кишечном микробиоценозе преобладают энтерококки и клостридии и снижено количество бифидобактерий [248]. Исключительно грудное вскармливание в течение первых 6 мес может во многом нивелировать изменения в составе КМБ у младенцев, чьи матери получали антибиотикотерапию [219]. Материнское молоко является одним из наиболее важных факторов формирования здоровой КМБ ребенка благодаря содержанию в нем бифидогенных факторов (прежде всего олигосахаридов) и живых бактерий (более 700 видов). Состав микробиоты грудного молока уникален у каждой матери и ситуационно изменяется в зависимости от срока лактации, состояния здоровья самой матери [259]. Среди пар «мать-младенец» обнаружены идентичные штаммы бактерий в образцах фекалий матери, грудного молока и фекалий новорожденных, что согласуется с концепцией «энтеромаммарного пути» транслокации бактерий из кишечника матери в молочную железу посредством дендритных клеток. С введением прикормов состав КМБ грудного ребенка претерпевает существенные изменения. Состав становится более разнообразной с преобладанием лактобацилл, увеличивается количество представителей строгих анаэробов, меняется внутривидовой состав определенных бактерий. Бактероиды становятся постоянными представителями КМБ во втором полугодии жизни ребенка. Постепенно рацион ребенка расширяется, и его переводят на общий стол и в зависимости от приверженности в питании, которая сложилась в семье, формируется микробиота ребенка. Получены данные о заметном изменении в соотношении представителей КМБ уже с первого дня перемены параметров питания [256], однако, на протяжении 10 дней эксперимента энтеротип пациентов оставался стабильным. Таким образом, для изменения энтеротипа требуется более длительное изменение режима питания. Увеличение общего калоража пищи повышало соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* [165]. Анализ 154 гомо- и



гетерозиготных близнецов, среди которых были люди как с ожирением, так и с нормальным весом, и их матерей, основанный на результатах секвенирования, обнаружил снижение филогенетического разнообразия КМБ с редуцированным представительством *Bacteroidetes* и увеличением численности *Actinobacteria* у участников с избыточным весом по сравнению с худыми участниками [171]. Дальнейший анализ различающихся генов микробиоты у двух групп участников показал, что 75 % генов, связанных с ожирением, принадлежало *Actinobacteria* (остальные 25 % – *Firmicutes*). В то же время 42 % генов, ассоциированных с нормальным весом, выявлялись у *Bacteroidetes* [171]. Кроме соотношения численности родов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, имеются свидетельства о влиянии *Bifidobacterium* на развитие ожирения, их количество было снижено у детей 7 лет с ожирением по сравнению с ровесниками с нормальным весом [179]. Определенные коррективы в эту теорию вносят результаты работы A. Santacruz et al., согласно которым потеря веса у наблюдаемых подростков коррелировала, с одной стороны, с уменьшением численности *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium breve*, а с другой – с увеличением популяции *Bifidobacterium catenulatum*. Это свидетельствует о том, что бактерии разного вида в пределах одного рода способны оказывать разнонаправленное действие на процессы, происходящие в организме [24]. Установлено, что повышенное потребление продуктов, богатых пищевыми волокнами, имеет положительную корреляцию с увеличением числа представителей видов *Bifidobacterium*, *Roseburia* и вида *Eubacterium rectale* [147]. Потребление зерновых продуктов (ячменя) коррелировало с увеличением представительства бактерий рода *Prevotella*, защищающих организм от бактериоид-индуцированного нарушения толерантности к глюкозе [129]. Положительное влияние на здоровье оказывает соблюдение средиземноморской диеты. Так, приверженные ей люди, употребляющие достаточное количество фруктов, овощей и бобовых, имеют более высокие уровни короткоцепочечных

жирных кислот (КЦЖК), в то время как низкая приверженность ассоциирована с повышением концентрации ТМАО в моче, что коррелирует с возрастанием сердечно-сосудистого риска [72]. Сравнение метаболических показателей здоровых веганов и людей, употребляющих как растительную, так и животную пищу, выявило различия метаболома плазмы, но состав КМБ был при этом схож [126]. Имеются данные, согласно которым бактерии, с наличием которых ассоциировано ожирение, индуцируют экспрессию генов, регулирующих метаболизм липидов и углеводов. Это может приводить к повышенному потреблению энергетически ценных веществ из рациона [55]. Определенный интерес представляют результаты исследования влияния *E. coli* на аппетит. Регулярное питание стабилизирует экспоненциальный рост культуры *E. coli* и переводит ее в стационарное состояние, что повышает выработку стационарных белков, которые в ЖКТ стимулируют синтез GLP -1 (глюкагоноподобный пептид-1) и PYY (пептид YY). Интраперитонеальное введение стационарных пептидов в краткосрочной перспективе приводит к снижению количества принимаемой пищи и активирует гены раннего реагирования c-Fos в гипоталамических проопиомеланокортиновых (ПОМК) нейронах; повторные введения таких белков способствуют сокращению объема потребляемой пищи [156]. Однако, безусловно, сходный режим питания по-разному сказывается на состоянии здоровья разных индивидуумов. Это подтверждает слепое рандомизированное клиническое исследование с использованием алгоритмов, учитывающих параметры крови, пищевые привычки, антропометрические показатели, физическую активность и состояние КМБ [107]. Прием пребиотических препаратов, содержащих олигофруктозу, ведет к значительному уменьшению приема пищи, снижению МТ и развития жировой массы у грызунов за счет увеличения PYY-1 и GLP -1 и снижения уровня грелина, в т. ч. благодаря увеличению массы L-клеток кишечника. Этот механизм связывают с действием ацетата [204]. В результате рандомизированного контролируемого

исследования проведенного Y. Kadooka et al. было показано, что прием *Lactobacillus* внутрь коррелирует с уменьшением жировой массы и индекса МТ [220]. Учитывая вышеописанные аспекты взаимосвязи КМБ с метаболическими функциями организма и заболеваниями, можно прийти к выводу, что диета способна стать ключевым инструментом положительного влияния на здоровье.

В настоящее время доказано, что значительное влияние на состав КМБ оказывает место проживания ребенка, это объясняют различиями в питании и образе жизни людей в разных регионах. M. Fallani и соавт. [152] проводили многоцентровые исследования КМБ у грудных детей 5 европейских стран. Изучалось влияние места жительства, способа родов, характера питания и лечения антибиотиками на состав КМБ детей. У детей, проживающих на севере Европы, регистрировались более высокие значения уровня *Bifidobacteria*, *Atopobium*, *C. perfringens*, *C. difficile*, в то время как у южных младенцев – *Bacteroides*, *Eubacteria* и *Lactobacillus*. Ученые сделали вывод, что различия в питании и образе жизни в разных странах Европы могут повлиять на формирование КМБ ребенка [152]. Дети, рожденные в бедных областях развивающихся стран, раньше колонизируются разнообразной бактериальной флорой, чем младенцы в богатом и высокоразвитом обществе. В отсутствие конкуренции энтеробактерий для новорожденных развитых стран стала более характерной колонизация кишечника эпидермальными стафилококками [79]. Ученые предполагают, что изменение процессов колонизации, связанное с усилением гигиенических мер, может оказать глобальное неблагоприятное воздействие на развитие иммунной системы грудных детей. Таким образом, согласно литературным данным, имеются различия в составе КМБ у детей, проживающих в разных географических зонах и странах, что может быть связано с санитарно-гигиеническими условиями, уровнем медицинского обслуживания, особенностями питания детей и национальными обычаями. По мнению ряда

авторов, КМБ детей становится приближенной по своему составу к КМБ взрослого человека к концу первого года жизни ребенка с преобладанием численности бактерий родов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. По другим данным, различия в составе КМБ сохраняются до 7 лет. В исследованиях ряда авторов показано, что значительные различия в составе КМБ младенцев характерны только для первого полугодия жизни [152]. По мнению R. Agans и соавт. КМБ подростков все же отличается по составу от КМБ взрослого человека [259].

Таким образом, по мнению многих ученых, внутриутробный, неонатальный и период раннего детства – критические этапы развития ребенка, от которых во многом зависит состояние его здоровья в течение всей жизни и изменение КМБ в данный период может оказать в дальнейшем влияние на формирование метаболических заболеваний, в том числе и на развитие ожирения.

#### 1.4 Особенности состава кишечной микробиоты у детей с ожирением

В 2016–2017 гг. проведенном крупном популяционном исследовании «Микробиота кишечника и масса тела у детей школьного возраста : когортное исследование KOALA» были обнаружены, как новые, так и ранее идентифицированные бактериальные группы связаны с избыточным весом *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella oralis*, *Dialister* и некультурные клостридиалы II (UCII) составили 26,1 % в составе микробиоты.

Бактериальные группы (*Sutterella Wadsworthensis*, *Marvinbryantia formatexigens*, *Prevotella melaninogenica*, *Praxis*, *Burkholderia*, некультивированные *Clostridiales II* и *Akkermansia*) обратно связаны с избыточной МТ, в то время как *Streptococcus bovis* положительно связан с избыточным весом [111]. В исследовании фекальной микробиоты, проведенном А. Ignacio и соавт. отмечена положительная корреляция *B. fragilis* и *Lactobacillus spp.* с избыточной МТ и отрицательная корреляция с *Bifidobacterium spp.* [60]. В

исследовании, проведенном у китайских детей и подростков с ожирением, отмечалось увеличение *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в процессе снижения веса [131]. Исследование Х. Chen и соавт. [32] показало уменьшение разнообразия КМБ с увеличением МТ. Группа с нормальной МТ имела более высокую численность и биоразнообразие, чем группа с ожирением (в образцах фекалий группы с нормальным весом насчитывалось 55, а в группе с ожирением – 45 видов бактерий). Что касается типов, то КМБ в группе с ожирением имела более низкие пропорции *Bacteroidetes* (51,35 %) по сравнению с группой с нормальным весом (55,48 %). Между двумя группами наблюдения не было статистической разницы как в концентрации *Firmicutes*, так и в соотношении *Firmicutes/Bacteroidetes*. На уровне рода *Faecalibacterium*, *Phascolarctobacterium*, *Lachnospira*, *Megamonas* и *Haemophilus* были значительно более многочисленными в группе с ожирением, чем в группе с нормальной МТ. Фекальная микробиота детей в группе с ожирением имела более низкие пропорции *Oscillospira* и *Dialister* по сравнению с группой с нормальной МТ [32]. Исследование, проведенное в Нидерландах Н. Zhong, расширило наши знания о развитии КМБ у детей старшего возраста, очередной раз доказав, что именно события и образ жизни в дошкольный период влияют на состав КМБ и метаболическую регуляцию в школьном возрасте. Они проанализировали КМБ у взрослых и 281 ребенка школьного возраста и определили три энтеротипа, в которых преобладали роды *Bacteroides*, *Prevotella* и *Bifidobacterium*. Корреляция между дошкольным диетическим образом жизни и метаболическими фенотипами обнаружила значимую зависимость от энтеротипа. Только у лиц с энтеротипами *Bacteroides* и *Prevotella* наблюдалась обратная корреляция между высоким потреблением клетчатки и низким уровнем инсулина в плазме. Напротив, у лиц с энтеротипом *Bifidobacterium* кишечная микробиота демонстрировала общее более низкое богатство микробных генов, альфа-разнообразие, функциональный потенциал для сложной ферментации углеводов, а также

производства бутирата и сукцината. Высокое общее потребление жира и повышенные уровни свободных жирных кислот в плазме энтеротипа *Bifidobacterium* связаны с одновременным появлением *Streptococcus*. Полученные данные указывают на специфические для энтеротипа связи между метаболическими фенотипами хозяина и особенностями питания, подчеркивая важность стратификации на основе микробиома при изучении метаболических реакций на диеты [134]. Много работ по изучению ожирения проводятся в Мексике, где проблема ожирения очень актуальна. Результаты исследования семей с низким уровнем дохода свидетельствуют о том, что в группах детей с недостаточным питанием и ожирением – более низкое бактериальное богатство и разнообразие, чем в группах с нормальным весом. Недоедающие дети имели значительно более высокие уровни бактерий типа *Firmicutes* и семейства *Lachnospiraceae*, чем дети с ожирением, в то время как тип *Proteobacteria* был чрезмерно представлен в группе с ожирением. Уровень *Lachnospiraceae* отрицательно коррелировал с потреблением энергии и положительно с уровнем лептина в сыворотке крови. Анализ выявил четкие таксономические профили для недоедающих и тучных детей [33]. Исследование А. Riva, проведенное на когорте детей в возрасте 6–16 лет, показало, что детское ожирение связано с измененной КМБ, характеризующейся повышенным уровнем *Firmicutes* и низким уровнем *Bacteroidetes*. Корреляционный анализ показал, что КМБ детей с ожирением также имеет повышенную плотность корреляции и кластеризацию операционных таксономических единиц (OTU). Представители типа *Bacteroidetes* были в целом лучшими предикторами z-показателя избыточной массы тела и ожирения, чем *Firmicutes*, что, вероятно, связано с противоречивыми ответами OTU *Firmicutes*. Основные метаболиты, вырабатываемые кишечными бактериями, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), или англ. Short chain fatty acids (SCFA), были более высокой концентрации у детей с ожирением, что свидетельствует о

повышенном использовании субстрата. Таким образом, нарушение КМБ и повышенная активность ферментации могут быть связаны с этиологией детского ожирения, а именно, с усилением тесной связи между микробиотой, SCFA и ожирением [199]. Дальнейший метаанализ показал, что единственным биомаркером, который в целом можно связать с ожирением, было разнообразие бактериальных видов [241]. Однако всех страдающих ожирением лиц нельзя отнести к какому-то определенному паттерну дисбиоза, в первую очередь, из-за высокой вариабельности микробиоты у разных людей и сложности метаболических фенотипов (ожирение с другими осложнениями и без них). Мексиканское исследование показало связь высокой относительной распространенности *Lactobacillus reuteri* и потребления фруктозы с развитием ожирения и кардиометаболическими факторами риска у детей [125]. Высокое потребление фруктозы и *L. reuteri* были положительно связаны с избыточной массой тела. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, в которых требуется уточнить и понять, какие штаммы *L. reuteri* могут представлять опасность для метаболического здоровья детей. Кроме того, эти факторы, опосредованные ожирением, были положительно связаны с высокими концентрациями триглицеридов и инсулина и НОМА-IR (модель гомеостаза, оценка инсулинорезистентности) и отрицательно связаны с концентрацией HDL-C (липопротеин высокой плотности). Таким образом, на основании вышеописанных данных, можно сделать вывод, что в настоящее время не выявлена связь между определенным составом КМБ и ожирением не установлена, данные во всем мире продолжают накапливаться и анализироваться. Изменение разнообразия КМБ, а также дисбаланс между потенциально бактериями кишечника (например, увеличение численности бактерий типа *Firmicutes* и уменьшение численности бактерий типа *Bacteroidetes*), известный как дисбиоз, связаны с такими компонентами МС (метаболического синдрома), как ожирение и ИР (инсулинорезистентность), за счет изменения воспалительного ответа [9,22,177]. КМБ оказывает огромное

влияние на метаболизм хозяина, которая впервые описана в исследовании, проведенном B.S. Wostmann et al. [74], где показано, что мыши, лишенные микробиоты, обладали меньшей массой тела, потреблением энергии и извлечением энергии из стандартной диеты грызунов по сравнению с обычными мышами. Это подчеркивает степень симбиотических отношений между хозяином и микробиотой и то, как модификация микробиоты может повлиять на состояние здоровья индивида [41].

В настоящее время предполагается несколько механизмов, с помощью которых представители КМБ влияют на метаболизм человека.

КМБ участвует в синтезе короткоцепочечных жирных кислот путем переваривания пищевых волокон (неперевариваемых полисахаридов). В дистальном отделе толстой кишки с помощью специфических гидроксилаз микробиота кишечника ферментирует и гидролизует неперевариваемые полисахариды, которые поступают с пищей, с образованием короткоцепочечных жирных кислот (SCFA) [185]. Среди множества синтезируемых SCFA – 95 % составляют бутират, пропионат и ацетат [41]. SCFA (особенно бутират) абсорбируются в кишечнике, где обеспечивают энергией колоноциты [41], тогда как остальные SCFA попадают через систему портальной вены в периферические ткани и служат энергетическим субстратом. Пропионат участвует в печеночном липогенезе и глюконеогенезе, а ацетат является субстратом для биосинтеза холестерина [41]. Почти 10 % ежедневных потребностей в энергии эпителиальных клеток кишечника человека и более 70 % энергии для клеточного дыхания обеспечивается за счет SCFA [73]. Фактическое переваривание неперевариваемых полисахаридов зависит от микробной композиции *Bacteroidetes* и *Firmicutes* являются основными анаэробами, переваривающими полисахариды. Производство бутирата обычно приписывают *Firmicutes*, в то время как синтез пропионата обычно связан с *Bacteroidetes* [185]. Так, *Clostridium* и *Lactobacillus* являются основными производителями ацетата и пропионата, а *Roseburia* и



*Faecalibacterium prauznitzii* – бутирата [181]. Теория роста получения энергии с помощью эндогенной микробиоты подтверждается обнаружением увеличения производства SCFA у тучных людей, особенно пропионата [117,181]. Очевидно, что избыточное получение энергии SCFA из приводит к дополнительному отложению жира в организме, что может способствовать развитию ожирения. Помимо обеспечения энергией, SCFA снижают pH кишечника, тем самым влияя на состав КМБ (при кислом pH преобладают *Firmicutes*, которые отвечают за производство бутиратов, при pH 6,5 преобладает популяция, продуцирующая пропионат) [117].

Эти данные позволяют предположить, что при конкретном pH происходит замещение определенных таксонов микроорганизмов, что в свою очередь может изменять метаболический профиль субъекта. Так, независимо друг от друга в исследованиях F.H. Karlsson et al . [108] и J. Qin [28] было обнаружено уменьшение бактерий, продуцирующих бутират в кишечной микробиоте пациентов с СД 2 типа, по сравнению со здоровыми людьми. В другом исследовании было показано, что у мышей оральный бутират улучшает чувствительность к инсулину и увеличивает расход энергии за счет усиления функции митохондрий [145]. Увеличение содержания SCFA в фекалиях связано с изменением состава микробиоты, а не с различиями в питании и/или поглощении SCFA в толстой кишке [89; 181]. S. Rahat - Rozenbloom et al . [89] сообщили о более высокой доле *Firmicutes*, чем *Bacteroidetes*, в когорте с избыточным весом, что коррелировало бы с увеличением производства бутирата, а не пропионата. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить различия между содержанием SCFA у тучных и худощавых людей и почему происходит увеличение содержания SCFA в фекалиях. SCFA, которые, как было показано, обладают антиканцерогенными свойствами, увеличиваются в ожирении, учитывая, что высокожирная высокоуглеводная диета является одним из предрасполагающих факторов, связанных с развитием колоректального рака

[119; 257]. SCFA также помогает регулировать массу тела, так как введение пребиотиков, неперевариваемых полисахаридов и пероральная и кишечная инфузия SCFA приводят к снижению потребления пищи и снижению массы тела [54; 212]. Это происходит благодаря тому, что пребиотики и пробиотики повышают рост и деятельность благоприятных микробных видов, введение SCFA активирует сигнальные пути, приводят к увеличению синтеза инкретинов кишечника. Следовательно, SCFA можно рассматривать как ключевые эндогенные сигнальные молекулы. SCFA связывают и активируют рецепторы свободных жирных кислот 2 и 3 (FFAR2/FFAR3), которые представляют собой GPCR, расположенные по всему ЖКТ, на иммунных клетках, печени и жировой ткани [73]. В пределах ЖКТ экспрессия этих рецепторов была локализована в ЭЭК (эндокринные энтеральные клетки), в частности в L-клетках [73]. После связывания с этими рецепторами L-клетки сигнализируют о синтезе и высвобождении гормонов кишечника, таких как GLP-1 и PYY. Эти результаты подтверждаются в *in vivo* и *in vitro* исследованиях, которые показывают, что клеточные культуры и мыши, лишенные FFAR2 и FFAR3, нарушают высвобождение GLP-1 и PYY даже в присутствии инфузии SCFA [73]. Кроме того, FFAR3 преимущественно экспрессируется в периферической нервной системе, в частности в ENS [91; 185]. Активация этих рецепторов в симпатической ветви ANS регулирует механизмы накопления в жировой ткани и влияет на расход энергии через стимуляцию мышечных и печеночных тканей для регулирования утилизации глюкозы. Кишечные эпителиальные клетки и их абсорбционная и секреторная способность могут находиться под влиянием КМБ, действуя через ось кишечник-мозг [41]. Исследования показали снижение концентрации FFAR2 и FFAR3, увеличение экспрессии транспортеров глюкозы и рецепторов сладкого вкуса, увеличение потребления и поглощения сахарозы, а также снижение экспрессии длинноцепочечного рецептора жирных кислот GPCR 120 (GPR120) у безмикробных мышей [78]. Активация GPR 120 передает

противовоспалительные и сенсibiliзирующие к инсулину эффекты омега-3 жирных кислот, в то время как ее отсутствие у нокаутированных мышей GPR120 снижает жировой обмен и, следовательно, увеличивает вероятность ожирения [80; 103]. Таким образом, безмикробные мыши обладают пониженной концентрацией ССК, GLP1 и PYY, что снижает способность воспринимать питательные вещества в кишечнике и посылать регуляторные сигналы обратной связи через ось кишечник-мозг и, следовательно, приводит к увеличению потребления пищи [138; 270]. Кроме того, M. Fredborg et al. [98] продемонстрировали повышение GPR120 и снижение экспрессии GLP-1 в присутствии специфических бактериальных штаммов *in vitro*. Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения в составе микробиоты могут изменить восприятие питательных веществ в кишечнике и синтез кишечных гормонов. Хотя эта гипотеза еще не подтверждена, необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить ее, а также роль рецепторов, таких как GPR120, и механизмы, инициирующие их активацию. Пребиотики, такие как олигофруктоза, улучшают функцию кишечного барьера, индуцируют потерю веса и уменьшают потребление пищи, улучшая механизмы восприятия питательных веществ кишечника, которые инициируют эти эффекты [41]. Также высказано предположение, что эти эффекты обусловлены изменениями в составе КМБ. Исследования показали снижение уровня специфических типов бактерий и пептидов кишечного происхождения в состоянии ожирения и использовали эту предпосылку в попытке восстановить эти бактерии, в дополнение к увеличению циркулирующих концентраций гормонов кишечника [41]. Введение пребиотиков увеличивает *Akkermansia muciniphilia*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* и *Lactobacilli*, которые, в свою очередь, были связаны с улучшением барьерной функции кишечника через глюкозоподобный пептид 2 (GLP -2) – опосредованный путь и увеличением эндоканнабиноидной сигнализации [51; 144]. GLP-2 секретируется совместно с GLP1 и его

высвобождение положительно связано с ростом и функционированием кишечника путем увеличения высоты ворсинок, глубины криптоцитов и пролиферации, а также уменьшения гибели энтероцитов [168]. Кроме того, пребиотическое лечение было связано с улучшением дифференцировки ЭЭК и концентраций GLP -1, GIP и PYY, которые увеличивают насыщение, уменьшают потребление пищи и уменьшают ожирение [192; 275].

Ожирение считается воспалительным состоянием, так как оно характеризуется наличием хронического низкодифференцированного воспаления [177]. Обнаружено, что западная диета с высоким содержанием жиров и сахара и низким содержанием пищевых волокон в сочетании с нарушением барьерной функции кишечника [133; 211; 236], в течение короткого периода времени [71] может привести к ожирению, метаболическому синдрому, инсулинорезистентности и другим соматическим заболеваниям. В 2007 году P. D. Cani с соавт. впервые предложили, что компонент наружной мембраны грамотрицательной бактериальной клетки (липополисахарид (ЛПС)), ответственный за развитие воспаления, резистентности к инсулину [187; 226; 253] и ожирения и метаболического синдрома [40] у людей, в рационе которых преобладает повышенное количество жиров [177]. Авторы обратили внимание на то, что у мышей, получавших диету с повышенным содержанием жиров в течение четырех недель, повышается уровень липополисахарида (ЛПС) в плазме в 2-3 раза по сравнению с контрольными животными, и назвали это явление «метаболическая эндотоксинемия». Нерациональное питание (с преобладанием большого количества жирной и высокоуглеводной пищи) вызывает нарушения барьерной функции слизистой оболочки кишечника [43], которые влияют на его проницаемость и благоприятствуют транслокации бактериальных компонентов, таких как ЛПС [65; 177] и пептидогликан, или даже целых микроорганизмов, которые могут активировать механизмы врожденного иммунитета в метаболически активных органах. ЛПС – это

провоспалительный компонент в клеточной стенке грамотрицательных бактерий. Механизмы всасывания ЛПС включают парацеллюлярный транспорт вследствие нарушения барьерной функции, вероятно, вызванной насыщенными жирами, и поглощение эндотелиальными клетками кишечника с последующим образованием хиломикронов [51]. Уровень ЛПС может увеличиваться при нарушении в составе КМБ, связанной со снижением *Bacteroides* и *Eubacterium rectale* [51; 177] и увеличением количества энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий, таких как *Bilophila wadsworthia*, которые вырабатывают сульфид водорода, токсичный для энтероцитов метаболит, приводящий к повышению кишечной проницаемости, воспалению и метаболической дисфункции [71]. КМБ регулирует гомеостаз кишечника с помощью гистондеацетилазы 3 (HDAC3), расположенной в эпителиальных клетках кишечника. В исследовании на мышах с нарушением HDAC3, которых, как и мышей контрольной группы, помещали на стандартную диету или пищу с высоким содержанием жира, обнаружено, что эпителиальный HDAC3 способствует развитию ожирения, вызванного диетой; бутират снижает активность HDAC3 [75]. ЛПС активирует TLR-4, который экспрессируется в мембране эпителиальных клеток кишечника (ЭКК) в исследовании C.V. de La Serre et al. [214] на крысах, склонных к ожирению (DIO-P), в то время как крысы резистентные к ожирению (DIO-R) не экспрессируют TLR4 в кишечнике [65; 214]. Крысы DIO - P обладали увеличением количества клостридий и уменьшением бифидобактерий, что привело к увеличению концентрации ЛПС и снижению концентрации кишечной щелочной фосфатазы (ЩФ), в то время как у крыс линии DIO - R наблюдалось обратное. В исследовании A. Everard et al. [150], продемонстрировано, что кишечная делеция MyD88, центральной адаптерной молекулы для большинства toll-подобных рецепторов, включая TLR4, частично защищала мышей, склонных к ожирению, и мышей без микробов, получивших трансплантацию фекальной микробиоты от мышей,

склонных к ожирению, от вызванного диетой ожирения и воспаления. Кроме того, A. Everard et al. предполагают, что удаление MyD88 может способствовать снижению МТ. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования. Подобно другим метаболическим органам, включая жировую ткань и печень, в кишечнике при ожирении наблюдается нарушение иммунного гомеостаза. При алиментарном ожирении различные субпопуляции врожденных и адаптивных иммунных клеток в кишечнике принимают провоспалительный фенотип, который вначале демонстрируется возрастанием провоспалительных макрофагов и цитокинов (IFN $\gamma$ ). Одновременно происходит снижение доли Th17 и Th22, вырабатывающих IL-22, которые принимают участие в защите организма, регенерации/восстановлении тканей, поддержании целостности кишечного эпителия и гомеостазе комменсальных организмов [253]. IL-22 может участвовать в поддержании иммунитета слизистой оболочки при ожирении, а также в регуляции прибавки в весе и гомеостаза глюкозы [150]. Благоприятные эффекты IL-22 включают изменения проницаемости кишечника, снижение ЛПС в сыворотке и улучшение метаболизма в печени и жировой ткани, что позволяет предположить, что IL-22 может играть важную роль в регуляции системного метаболического заболевания. Впервые в исследовании Y. C. Orbe-Orihuela и соавт. показано, что дети с ожирением имели высокую относительную распространенность *Firmicutes*, что коррелировало с повышением уровня *TNF $\alpha$*  [124]. Кроме того, кишечные иммунные клетки, продуцирующие IgA<sup>+</sup> при вызванном ВЖД (высокожировой диете) ожирении, действуют в слизистой как медиаторы регуляции глюкозы по всему организму. ВЖД снижает число IgA<sup>+</sup> иммунных клеток и секреторных IgA, что добавляет еще один уровень дестабилизации в бактериальное сообщество к уже вызванному ВЖД, повышение кишечной проницаемости и воспалению жировой ткани [120]. Поскольку TLR 4 также экспрессируется так же и в афферентных волокнах блуждающего нерва, ЛПС

может инициировать воспалительный каскад в нейронных цепях, относящихся к оси кишечник-мозг [214]. ЛПС является мощным активатором toll-подобного рецептора 4 (TLR 4), активация которого приводит к синтезу воспалительных цитокинов и последующей активации врожденной иммунной системы [63] и воспалению белой жировой ткани, а также к снижению чувствительности к инсулину и изменениям в составе КМБ у мышей, получавших западную диету. Сигналы КМБ, поступающие в бета-клетки, необходимы для правильной транспортировки инсулина. Кишечный лизоцим (Lyz1) позволяет происходящим из бактерий пептидогликанам достигать бета-клеток поджелудочной железы гематогенным путем. В поджелудочной железе эти лиганды действуют на Nod1, позволяя ему взаимодействовать с его нижестоящим адаптером Rip2 и с небольшой GTPase Rab1, необходимой для созревания и клеточной локализации везикул инсулина и для оптимального выделения инсулина при стимуляции глюкозой. Высокожировая диета (ВЖД) может также повышать уровень пептидогликанов в крови. В зависимости от своего типа пептидогликаны могут действовать как лиганды Nod1 провоспалительных макрофагов жировой ткани или печени, что вызывает резистентность к инсулину, в то время как в бета-клетках поджелудочной железы возникают противоположные эффекты, возможно, по механизмам обратной связи [237]. ЛПС оказывает влияние на ENS ингибируют интерстициальные клетки Кахаля, расположенные в стенке кишки (участвуют в перистальтике кишечника, создавая медленно волновой потенциал и регулируют ENS) [41; 143] путем изменения частоты высвобождения нейромедиаторов в нейронах в пределах ENS и влияют на высвобождение кишечных гормонов [143]. Получены данные в исследовании женщин с ожирением, что применение *Lactobacillus rhamnosus CGMCC1.3724* в качестве пробиотика усиливало снижение жировой массы, приводило к снижению системной концентрации лептина и относительно увеличению *Lachnospiraceae*, которая является

подсемейством *Firmicutes phylum* [84]. Эти результаты были воспроизведены в более позднем исследовании с использованием того же пробиотика, в результате получено снижение аппетита и увеличения сытости, а также снижению уровня депрессии [85]. Липосахаридсвязывающий белок (ЛСБ) отражает уровень и активность ЛПС и считается маркером эндотоксинемии, увеличивается при ожирении, МС, СД2 типа. ЛСБ-белок, участвующий в переносе молекулы ЛПС на CD14, белок, находящийся на поверхности большинства TLR-4-экспрессирующих клеток и необходимый для эндоцитоза TLR4 [27]. Учеными высказано предположение о том, что CD14 может изменять чувствительность к инсулину в физиологических условиях за счет модуляции иммунного ответа, так как мыши нокаутные по гену CD14 были устойчивые к воспалению, вызванному повышенным потреблением ЛПС, связанных с потреблением корма с высоким содержанием жира [158]. Дополнительным важным фактором, нарушающим барьерную функцию кишечника от поступления токсинов в кровь, является уменьшение количества слизи [52]. Снижение количества *Akkermansia* может приводить к истончению слоя слизи, и нарушать барьерную функцию кишечника, способствуя проникновению бактериальных токсинов в кровь [118]. В продольном исследовании S. Louis с соавт. с участием 16 взрослых пациентов, следовавших 52-недельной программе по снижению веса, включающей гипокалорийную диету, физическую нагрузку и поведенческую терапию, было показано, что успешное снижение веса у пациентов с ожирением сопровождалось увеличением числа *Akkermansia* в фекалиях [52].

В 2004 году впервые F. Backhed et al. выявили в эксперименте, КМБ может способствовать печеночному липогенезу de novo. Авторами было показано, трансплантация КМБ от нормально выращенных мышей к мышам-гнотобиотам приводила к развитию ожирения и инсулиновой резистентности в течение первых двух недель. Эти данные свидетельствуют о том, что с увеличением ферментации полисахаридов возрастает поступление



моносахаридов в печень, что впоследствии увеличивает активацию липогенных ферментов [117].

КМБ путем продуцирования SCFA может регулировать потребление пищи и чувство сытости через модуляцию кишечных энтероэндокринных L-клеток, вырабатывающих такие пептиды, как GLP-1 и YY [117], которые участвуют в снижении аппетита, воздействуя на нейропептид Y, ингибируют эвакуацию пищевого комка из желудка и тем самым уменьшают потребление пищи [66]. В 2016 году R. Steinert с соавт. показали, SCFA активируют синтез GLP-1 и YY путем стимуляции рецепторов FFAR 3, FFAR 2, находящихся на L-клетках, с последующим повышением уровня GLP-1 в плазме [117]. В целом эти данные свидетельствуют о влиянии изменения КМБ на гормональный статус через рецепторы, связанные с GLP-1. Такие гормональные изменения приводят к изменению сытости и общего метаболического статуса человека, который может влиять на развитие ожирения [222].

В гомеостазе энергии большую роль играет процесс окисления жирных кислот. Аденозинмонофосфаткиназа является ключевым ферментом в этом процессе. Этот фермент находится в печени и скелетных мышцах. Он стимулирует потерю энергии и препятствует развитию ожирения [117]. Активация фермента усиливает окисление жирных кислот и ингибирует анаболические пути, его блокирование отрицательно влияет на окисление жирных кислот в органах и тканях, способствуя липогенезу, что в итоге приводит к избыточному накоплению жира и развитию ожирения [136]. КМБ оказывает супрессивное действие на активность АМФК путем ее фосфорилирования [117]. Таким образом, КМБ может влиять на хранение периферической жировой ткани и, следовательно, на развитие ожирения путем ингибирования окисления жирных кислот [222]. В целом изученные на сегодняшний день механизмы потенциально связывают КМБ с развитием ожирения, но как именно происходит взаимодействие этих механизмов и как

они влияют на общий метаболический статус человека, пока не полностью понятно. Влияние КМБ на энергетический метаболизм осуществляется за счет ее способности повышать возможности человека по метаболизации питательных веществ и получению калорий из рациона, регулировать абсорбцию сахаров, липидов и их отложение в периферических тканях [233]. Кишечные бактерии и продукты их метаболизма также участвуют в регуляции энтероэндокринной системы посредством выработки SCFA, которые индуцируют синтез кишечных гормонов (GLP-1, GLP-2, PYY), которые в свою очередь по нейроэндокринным путям регулируют аппетит, потребление пищи и метаболизм глюкозы [182]. Кроме того, КМБ является основным регулятором кишечного барьера и иммунной системы изменения в которой причастны к связанному с ожирением неспецифическому воспалению и резистентности к инсулину [226]. Таким образом, в последнее время появляется все больше исследований, показывающих связь изменения КМБ и развития ожирения. Однако связь с доминированием какого-либо бактериального агента не установлена. Наиболее важное значение приобретает метаболическая активность микробиоты, ее изменчивость при нерациональном питании, связь с энергетическим обменом через энтероэндокринную систему. Поэтому дальнейшее изучение состава и метаболической активности микробиоты у детей с избыточной массой тела и ожирением на всем протяжении желудочно-кишечного тракта остается перспективным направлением для понимания патогенеза ожирения, разработки новых научно обоснованных подходов к диагностике и лечению данного состояния.

### 1.5 Влияние кишечной микробиоты на синтез гормонов

Инкретины-гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вырабатываемые в ответ на прием пищи и стимулирующие секрет инсулина. Впервые упоминание об инкретинах стало известно в 1906 г. В. Moore ,

продемонстрировал, что вещества, выделяемые двенадцатиперстной кишкой, могут снижать концентрацию сахара в моче [184]. Понятие «инкретин» впервые было введено в 1932 г. для обозначения субстанции, выделяемой слизистой ЖКТ и вызывающей гипогликемию у здоровых экспериментальных животных [161]. В 1960 г. когда стало технически возможно оценить уровень инсулина в крови, были проведены исследования, выявившие зависимость уровня инсулина от способа введения глюкозы. Доказано, что введение глюкозы через рот в большей степени стимулирует выработку инсулина, чем при введении через вену [208]. Данный эффект в 1986 г. был назван «инкретиновым», заключающийся в разнице между секрецией инсулина в ответ на пероральную и внутривенную нагрузку глюкозой [139]. Кроме влияния на углеводный обмен инкретины оказывают влияние на моторику ЖКТ и другие эффекты. Скорость опорожнения желудка снижается с активацией вагуса и высвобождением инкретинов ССК, PYY и GLP-1 [59]. Отрицательная обратная связь была продемонстрирована J.D.Davis и G.P. Smith [64], которые установили, что потребление пищи уменьшается в течение 6 мин после кормления у голодных крыс, получавших повторное питание, предотвращает чрезмерное потребление пищи. R. J. Phillips и T. L. Powley [205] продемонстрировал на крысиной модели, вздутие желудка индуцирует сигнал обратной связи, чтобы прекратить чрезмерный прием пищи менее чем за 3 мин, закрывая пилорический сфинктер, чтобы предотвратить опорожнение желудка, используя физиологический раствор вместо пищи [99]. Проведенное в опыте «фиктивное кормление» на мышах показало, питательные вещества в кишечнике могут подавлять прием пищи независимо от опорожнения желудка с помощью передачи информации по оси кишечник-мозг через нейрогормональные механизмы [99; 210]. Гормоны кишечника высвобождаются из эндокринных клеток кишечника (ЭКК), которые располагаются в эпителиальных клетках кишечника и контактируют с содержимым просвета ЖКТ и инициируют большинство сигналов внутри

кишечно-мозговой оси в ответ на воздействие питательных веществ перед их всасыванием [104]. Внутриклеточный метаболизм и активация хеморецепторов, расположенных на апикальной клеточной мембране ЭКК, приводят к поступлению в клетку кальция, который индуцирует синтез и высвобождение гормонов кишечника в субэпителиальное пространство [215]. Разные гормоны синтезируются и секретируются в ответ на питательные вещества, которые находятся в просвете кишки и систематически высвобождаются из ЭКК, чтобы воздействовать на различные ткани организма, такие как мозг, через метаболический, местный, паракринный и/или эндокринный механизмы, а также могут активировать афферентные нейроны, иннервирующие стенку ЖКТ [215]. Двусторонняя связь ЭКК и ENS, которая возникает в результате прямого всасывания питательных веществ в кишечнике. SCFA, которые продуцируются КМБ, используются в качестве источника энергии колоноцитами и может активировать ЭКК, что приводит к повышению активности кишечно – мозговой оси [215].

*Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1)* представляет собой нейропептид, продуцируемый преимущественно эндокринными L-клетками, расположенными в подвздошной и толстой кишке в ответ на потребление углеводов, липидов и/или белков [269]. Синтезируется посредством посттрансляционного процессинга препроглюкагона в ЦНС и ЖКТ, а затем активирует рецепторы GLP-1 (тип GPCR, экспрессируемый в ЦНС, ЖКТ и поджелудочной железе) [267]. Введение GLP-1 стимулирует центры сытости в мозге, в частности дугообразные, паравентрикулярные ядра, NTS (nucleus tractus solitarius) и AP (area postrema), для уменьшения ощущения голода [135], следовательно, GLP-1 считается ключевым фактором, приводящим к насыщению. GLP-1 является мощным инкретином (гормоном, регулирующим уровень глюкозы в крови), который стимулирует рецептор GLP-1 панкреатических  $\beta$ -клеток для высвобождения инсулина [135]. Повышенный уровень GLP-1 увеличивает экспрессию гена фактора 1 промотора инсулина  $\beta$ -

клеток поджелудочной железы, способствует их развитию и препятствует их апоптозу. В свою очередь, это активизирует процессы утилизации глюкозы в организме [240]. GLP-1 уменьшает скорость опорожнения желудка в двенадцатиперстную кишку и препятствует секреции желудочного сока, в свою очередь, увеличивает желудочное растяжение, ограничивает чрезмерное потребление пищи, усиливает насыщение и оказывает положительное влияние на энергетический гомеостаз [101]. Его действие непродолжительно, так как он быстро разрушается и инактивируется посредством катализы дипептидилпептидазы IV [67]. Только 10 % GLP-1 из кишечника достигает системного кровообращения. Это указывает на то, что он передает свои эффекты паракринным образом [173]. КМБ влияет на секрецию GLP-1 посредством выработки активных метаболитов: SCFA, индола, сероводорода. Имеются данные о влиянии некоторых видов бактерий на секрецию GLP-1. SCFA продуцируются бактериями ЖКТ из неперевариваемых углеводов, поступающих с пищей (пектины, целлюлоза, клетчатка и др.). SCFA активируют два типа рецепторов GPR 41 и GPR43 (рецепторы свободных жирных кислот FFAR 2 и FFAR3), которые экспрессируются в печени, ЖКТ, мышцах, белой жировой ткани,  $\beta$ -жировых клетках и  $\alpha$ -клетках поджелудочной железы. Установлено, активация GPR43 SCFA приводит к каскаду внутриклеточных реакций, направленных на повышение ионов кальция в L-клетках и инициацию синтеза GLP-1, а мыши, лишенные GPR 41, не имеют нарушений углеводного обмена и синтеза GLP-1. В связи с этим рецепторы GPR 41 и GPR43 более, чем на 75 % идентичные по аминокислотной последовательности имеют противоположные эффекты. Наибольшим сродством к рецептору GPR43 обладает бутират и пропионат, наименьшим ацетат. Имеется много данных об увеличении синтеза GLP-1 за счет действия бутирата, однако имеются противоречивые данные по поводу увеличения секреции GLP-1 под действием пропионата. Еще одним метаболитом, который оказывает влияние на синтез GLP-1 является H<sub>2</sub>S,

который образуется во время синтеза SCFA, а также в процессе жизнедеятельности сульфатпродуцирующих бактерий через митоген-активируемый протеинкиназный путь, который участвует во внутриклеточном каскаде реакций фосфорилирования и приводит к транскрипции генов, активирующих синтез GLP-1. В исследованиях, проведенных J. Pichette et al. при добавлении к рациону мышей пробиотика хондроэтинсульфата, приводило к увеличению сульфатпродуцирующих бактерий *Desulfovibrio piger* с последующим увеличением продукции GLP-1. Индол-метаболит триптофана, образующийся за счет жизнедеятельности некоторых бактерий, относящимся к родам *Escherichia*, *Bacteroides* и *Clostridium* принимает участие в контроле секреции GLP-1. Механизм действия связан с действием индола на калиевые каналы L-клеток кишечника, способствуя их закрытию, что приводит к деполяризации клеточной мембраны, открытию кальциевых каналов и поступлению кальция в клетку, тем самым стимулируется синтез GLP-1. С другой стороны, синтез индола приводит к снижению концентрации АТФ в клетках, так как разобщает процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях за счет блокады фермента NADH-дегидрогеназы, что приводит к открытию калиевых каналов, выходу калия из клеток и гиперполяризации клеточной мембраны и приводит к снижению GLP-1. Вероятнее всего эти два процесса идут параллельно друг другу, поддерживая уровень GLP-1 на постоянном уровне. Влияние КМБ на синтез GLP-1 показано в исследованиях M.C. Simon и соавт. при введении пробиотика, содержащего *Lactobacillus reuteri* в течение 4 недель приводило к увеличению секреции постпрандиального GLP-1 на 76 %, инсулина на 49 % по сравнению с контрольной группой [146]. P. Ryan et al. удалось создать рекомбинантный штамм *Lactobacillus paracasei*, экспрессирующий дипептидилпептидазу-4, являющейся аналогом GLP-1, и в опыте на мышах доказать, что прием данного штамма в качестве пробиотика, позволило улучшить гликемический контроль после углеводной нагрузки по сравнению

с контролем [217]. Кроме того, отмечается влияние КМБ на синтез GLP-1 на периферии, так и снижение разнообразия *Lactobacilli* на фоне увеличения количества *Bacteroidales*, *Burkholderiales*, *Clostridiales* у мышей, получавших питание с повышенным содержанием жира привело к снижению экспрессии рецепторов GLP-1, расположенных на поверхности кишечных нейронов [31], приводящих к снижению синтеза NO (оксида азота), который является одним из важных нейромедиаторов, участвующего в передаче нервного импульса - нарушение передачи информации из кишечника в головной мозг. Нарушается функционирование оси «кишечник-мозг-периферия», в результате чего снижается секреция инсулина, глюкагона и нарушается регуляция аппетита [31].

*Глюкагоноподобный пептид-2 (GLP-2)* секретируется L-клетками кишечника и влияет в основном на поддержание жизнедеятельности энтероцитов и колоноцитов (процессы дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток кишечного эпителия). Регулирует проницаемость клеток кишечника, увеличивает количество ворсинок [224], опосредуя их нормальное функционирование, в т. ч. синтез гормонов. По данным P.D. Cani et al., изменение КМБ, а именно увеличение количества *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus spp.* на фоне лечения пробиотиками (олигофруктоза или микрокристаллическая целлюлоза), улучшают барьерную функцию кишечника посредством увеличения синтеза GLP-2 [51]. В настоящее время недостаточно данных, касающихся влияния состава КМБ и ее метаболитов на синтез GLP-2.

*Пептид YY (PYY)*, относящийся к семейству панкреатических пептидов, секретируется кишечными L-клетками постпрандиально через 15 мин после приема пищи, имитируя GLP-1 в отношении дуоденального восприятия питательных веществ, повышенного возбуждения вагуса и/или химически обусловленных реакций [61; 174]. PYY в отличие от ССК и GLP 1, концентрации которых быстро снижаются, концентрации PYY остаются

повышенными в течение нескольких часов после приема пищи [142]. К основным функциям PYY относится замедление опорожнения желудка, уменьшение секреции желудка и кишечника, активирует центр насыщения и ингибирует центр голода в гипоталамусе. Таким образом, эффект гормона заключается в снижении чувства голода. Ингибирует секрецию инсулина, воздействуя на рецептор в поджелудочной железе, связываясь с рецептором Y1. PYY оказывает свое действие путем ингибирования нейронов NPY, поскольку рецепторы Y2 в избытке экспрессируются этими нейронами в дуге, и их активация, следовательно, препятствует орексигенным эффектам NPY, что было доказано на мышах, лишенных рецептора, у которых отсутствует выработка PYY, в результате чего они становятся полифагическими и стремительно набирают вес [38; 61]. PYY активирует нейроны NTS и ПОМК в дуге через периферическое и центральное введение. Исследования показывают, что люди, страдающие ожирением, обладают более низкими постпрандиальными концентрациями PYY и доказана роль PYY в снижении инсулинорезистентности тканей [86; 156]. Напротив, повышенные концентрации PYY связаны с желудочно-кишечными заболеваниями, такими как воспалительные заболевания кишечника и хронический деструктивный панкреатит, длительная потеря аппетита [261]. В настоящее время механизмы, посредством которого КМБ увеличивает синтез PYY еще не описан. Имеются данные, что КМБ опосредует активацию экспрессию гена PYY через Toll-подобные рецепторы TLR -4,-5 и -9 [153]. Имеются данные о влиянии SCFA на секрецию PYY, по данным K.R. Freeland et al . при ректальном введении ацетата увеличивается секреция PYY и GLP-1 [97]. В исследовании L. Brooks et al . стимуляция GPR 43 приводит к увеличению синтеза PYY и GLP -1, но и к увеличению клеток, продуцирующих PYY на 87 % [93], напротив стимуляция GPR 41 SCFA не приводит к секреции PYY и GLP -1 [249]. Влияние SCFA на синтез PYY также подтверждается рядом исследований, в которых повышенное



потребление клетчатки (основной источник SCFA) связано с более высоким постпрандиальным уровнем PYY [115].

*Глюкозозависимый инсулиотропный пептид* (GIP) вырабатывается в ответ на пищевую нагрузку К-клетками в тонком кишечнике, действует через рецепторы, расположенные на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы (ПЖЖ), адипоцитах, в ЦНС. Подобно GLP-1 GIP вносит значительный вклад в постпрандиальную секрецию инсулина, участвует в пролиферации  $\beta$ -клеток ПЖЖ, является адипогенным гормоном [20; 250]. По данным E.Y. Lee et al. у мышей, получающих в качестве источника энергии мальтозу, отмечается повышение синтеза GIP посредством связывания SCFA с GPR43, при связывании с GPR41 повышения концентрации в крови GIP не наблюдается [106]. Это указывает на то, что только бутират и пропионат потенциально могут принимать участие в синтезе GIP, так как бутират и пропионат имеют наибольшее сродство к GPR43. Ацетат взаимодействует в первую очередь с рецепторами GPR41, поэтому его связь с секрецией GIP незначительна.

*Грелин*- гормон, вырабатываемый А-клетками желудка, в более низкой концентрации синтезируется в тонкой кишке, клетками ПЖЖ, в семенниках, почках, головном мозге, является эндогенным лигандом гормона роста типа 1а. Экспрессируется в передней доле гипофиза, в дугообразном ядре гипоталамуса, черной субстанции мозга, в островках ПЖЖ, в щитовидной железе и надпочечниках. Грелин обладает мощным адипогенным эффектом, проходит через гематоэнцефалический барьер и действует на ядра гипоталамуса, ответственных за повышение секреции AgRP (агути-подобного пептида) и торможение секреции POMC. Повышение уровня грелина способствует развитию тревоги и депрессии [20; 36]. Снижение уровня грелина в крови происходит при добавлении пребиотиков [47] или бутирата [46]. Механизм влияния уровня SCFA на секрецию грелина еще не описан, имеются данные о влиянии состава КМБ на синтез грелина, в исследовании M.I. Queipo-Ortuño et al., проведенном на мышах показали, что уровень

грелина отрицательно коррелировал с количеством бактерий, которые относятся к родам *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и группе *Blautia coccoides-Eubacterium rectale* и положительно коррелировал с количеством представителей родов *Bacteroides* и *Prevotella* [114]. В исследованиях отмечено потребление капсаицина, алкалоида, содержащегося в стручковом перце, связано с увеличением соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, что ассоциировано со снижением грелина в крови [123].

*Холецистокинин* (ССК) был первым кишечным гормоном, вовлеченным в контроль аппетита, и было показано, что он секретируется постпрандиально из ЭКК в двенадцатиперстной и тощей кишках [99]. Стимулирует его выделение прием жирной и белковой пищи, максимальная концентрация увеличивается через 15 мин после приема пищи [45; 154]. Увеличивает моторику и секрецию желчного пузыря и ЖКТ, участвует в освобождении желчных кислот и ферментов ПЖЖ, необходимых для переваривания белков и жиров [250]. Играет значительную роль в иницировании оси кишечник-мозг для контроля потребления пищи, расхода энергии и утилизации глюкозы [149; 240]. В настоящее время имеются единичные данные, описывающие влияние SCFA на уровень холецистокинина в крови [83].

*Серотонин* вырабатывается энтерохромаффинными клетками, которые расположены по всей длине ЖКТ в ответ на механическое раздражение в ответ на прием пищи [42]. Серотонин действует локально и системно связываясь с 5-НТ-рецепторами (5-НТ2- и 5-НТ4 рецепторы), расположенных в вагусных афферентных волокнах, других нейронах внутри ЦНС, в клетках ЖКТ, сердца и надпочечниках [122; 263] усиливая перистальтику кишечника, влияет на секрецию слизи энтероцитами, опосредует барьерную функцию кишечника, активирует липолиз и глюконеогенез в печени [87; 141; 250]. Также серотонин является сигнальной молекулой нервной системы [250], снижает аппетит за счет воздействия на ЦНС. J.D. Crane et al. [141] показали, что

ингибирование периферического синтеза серотонина снижает ожирение и метаболическую дисфункцию, так как серотонин притупляет эффекты  $\beta$ -адренергических нейронов, снабжающих коричневую жировую ткань, что снижает термогенез. Синтез серотонина снижается под действием SCFA (ацетата, бутирата) путем подавления экспрессии фермента триптофан-гидролазы 1 (Trh 1) [109], который присутствует в энтерохромаффинных клетках и опосредует синтез серотонина. Некоторые бактерии *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus* и др. обладают способностью вырабатывать серотонин,  $\gamma$ -аминомасляную кислоту, нейротрофический фактор мозга, дофамин и норэпинефрин [140].

*Панкреатический полипептид* (PP) относится к семейству панкреатических пептидов и секретируется специализированными F-клетками в панкреатических островках Лангерганса [260] пропорционально потреблению калорий. Он высвобождается системно в преабсорбтивном и постпрандиальном состоянии, предполагается, что его секреция усиливает действие GLP-1 и PYY в отношении дуоденального восприятия питательных веществ, повышенного возбуждения вагуса и/или химически обусловленных реакций [121]. PP приводит к быстрому насыщению и снижению потребления пищи [62; 188]. Роль PP в подавлении аппетита доказано в исследованиях, у людей с ожирением его уровень понижен, а людей с анорексией повышен [142]. Хотя в исследовании, проведенном J.T. Clark et al. [189] показано, что центральное введение PP стимулировало аппетит и приводило к увеличению потребления пищи. Более того, исследования на пациентах с синдромом Прадера-Вилли и ожирением установили снижение уровня PP после приема пищи по сравнению со здоровыми людьми и то, что внутривенное введение PP у этих пациентов приводило к значительному снижению потребления пищи [169; 197]. *Оксинтомодулин* – пептидный гормон, секретируемый в ответ на прием питательных веществ. Он синтезируется, как и GLP-1, путем посттрансляционной обработки пептида препроглюкагона в ЭЭК кишечника

и ЦНС [194; 195; 196]. Его секреция происходит одновременно с GLP-1 и PYY и достигает своей пиковой концентрации в течение 30 мин после приема пищи [155], благодаря центральному и периферическому действию, благодаря связи с рецепторами GLP1 в ЖКТ, поджелудочной железе и дуге, вызывает чувство насыщения, снижает потребление пищи увеличивает энергозатраты, как на моделях грызунов, так и у человека [195; 196; 202; 238]. Связывается с рецепторами глюкагона в ПЖЖ, снижая уровень глюкозы в крови и увеличивает ее утилизацию. Механизм данного воздействия в настоящее время еще изучается [209; 246]. Он может действовать антагонистически глюкагону и вызывать инсулинотропный эффект через местный паракринный эффект и/или может активировать высшие центры мозга через гипоталамус. Поскольку он увеличивает затраты энергии, он также может активировать катехоламинергические и/или ПОМК нейроны, а также увеличивать вагусную активность в месте коричневого жира, что приводит к увеличению термогенеза [202; 209; 238]. КМБ оказывает влияние на синтез периферических гормонов. *Инсулин* -гормон, который секретруется  $\beta$ -клетками ПЖЖ, регулируется уровнем гликемии путем положительной обратной связи. Обеспечивает поступление глюкозы в клетки, стимулирует синтез гликогена, тормозит глюконеогенез, что способствует снижению уровня глюкозы в крови. Кроме того, стимулирует синтез липидов и белков, способствует окислению кетоновых тел в печени. Стимулирует секрецию соматотропина, пролактина, катехоламинов и др. и тормозит секрецию глюкагона, GLP -1, PYY [5]. КМБ как опосредованно через синтез икретинов, так прямо влияет на синтез инсулина. На поверхности  $\beta$ -клеток ПЖЖ экспрессируются GPR43 и GPR41 рецепторы, связываясь с которыми метаболиты КМБ (SCFA) осуществляют влияние на синтез инсулина (увеличивая, так и уменьшая его синтез). При взаимодействии SCFA с GPR43 Gαq/11-субъединицей G-белка происходит активация протеинкиназы C, что приводит к высвобождению ионов кальция из эндоплазматического

ретикулума и к увеличению секреции инсулина. Связывание SCFA с GPR43 и GPR41 рецепторами может приводить к снижению секреции инсулина [58]. Связывание GPR43 с Gαq/11-субъединицей G-белка способствует увеличению β-клеток ПЖЖ, доказанного в исследованиях M. Priyadarshini и et al. на мышах [227], напротив связывание с GPR 41 с G α i / o -субъединицей G -белка не влияет на количество клеток [58]. Отсутствие рецепторов GPR43 и GPR41 у крыс улучшает секрецию инсулина и толерантность к глюкозе, но не влияет на массу клеток ПЖЖ [167]. Кроме того, имеются данные об ингибировании ацетатом инкретин-опосредованной секреции инсулина за счет связывания с рецептором GPR41 [167]. Напротив, бутират приводит к инсулин-опосредованному снижению гликемии, объясняемой преимущественным сродством к рецептору GPR43 [232]. В настоящее время отсутствуют данные о влиянии КМБ и ее метаболитов на синтез глюкагона несмотря на то, что рецепторы GPR43 и GPR41 экспрессируются на α-клетках ПЖЖ. *Лептин* - гормон, который вырабатывается адипоцитами, снижает аппетит и чувство голода, за счет стимуляции секреции анорексигенных гормонов в ядрах гипоталамуса и блокирует центр голода [20]. В исследованиях на мышах по данным M.S. Zaibi et al. доказано, что повышение уровня пропионата и ацетата способствуют увеличению концентрации лептина путем стимуляции GPR43 рецепторов, которые находятся на адипоцитах. При стимуляции SCFA рецептора GPR41 синтез лептина не увеличивается [223]. В исследовании M. I. Queiro - Ortuño et al. выявлена положительная корреляция между уровнем лептина и количеством *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и отрицательная корреляция между уровнем лептина и бактерий из родов *Clostridium*, *Bacteroides* и *Prevotella* [114]. Таким образом, в настоящее время, накоплено много данных о том, что КМБ является «эндокринным органом», который участвует в выработке активных метаболитов, так и синтезе гормонов, но данные исследования проведены в основном на животных или на малой выборке людей, что требует дальнейших исследований.

## 2 КЛИНИЧЕСКИЕ ВЫБОРКИ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Организация исследования и этические аспекты

Проведено простое клиническое сравнительное исследование детей и подростков. Все этапы выполнены на базе ФГБОУ ВО СибГМУ (ректор Кобякова О.С. в период с мая 2014 по август 2020; ректор Куликов Е.С. в период с августа 2020 по настоящее время). Работа выполнена на основании разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ № 6905/1 от 26.11.2018.

Обследованы 118 детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет, обратившихся в эндокринологическое отделение ОГАУЗ «Детская городская больница № 1» (заведующий отделением к.м.н. Горбатенко Е.В.) и детскую клинику ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующий детской клиникой к.м.н. Козырицкая Д.В.). До проведения каких-либо процедур протокола исследования законным представителем ребенка или самостоятельно после достижения 15-летнего возраста было подписано информированное согласие.

На каждого пациента заполнялась индивидуальная регистрационная карта с анализом данных анамнеза жизни, заболеваний, антропометрических, лабораторных показателей, результатов визуализирующих методов диагностики.

Исследование осуществлялось в несколько этапов, краткая характеристика исследования представлена на рисунке 2.1.

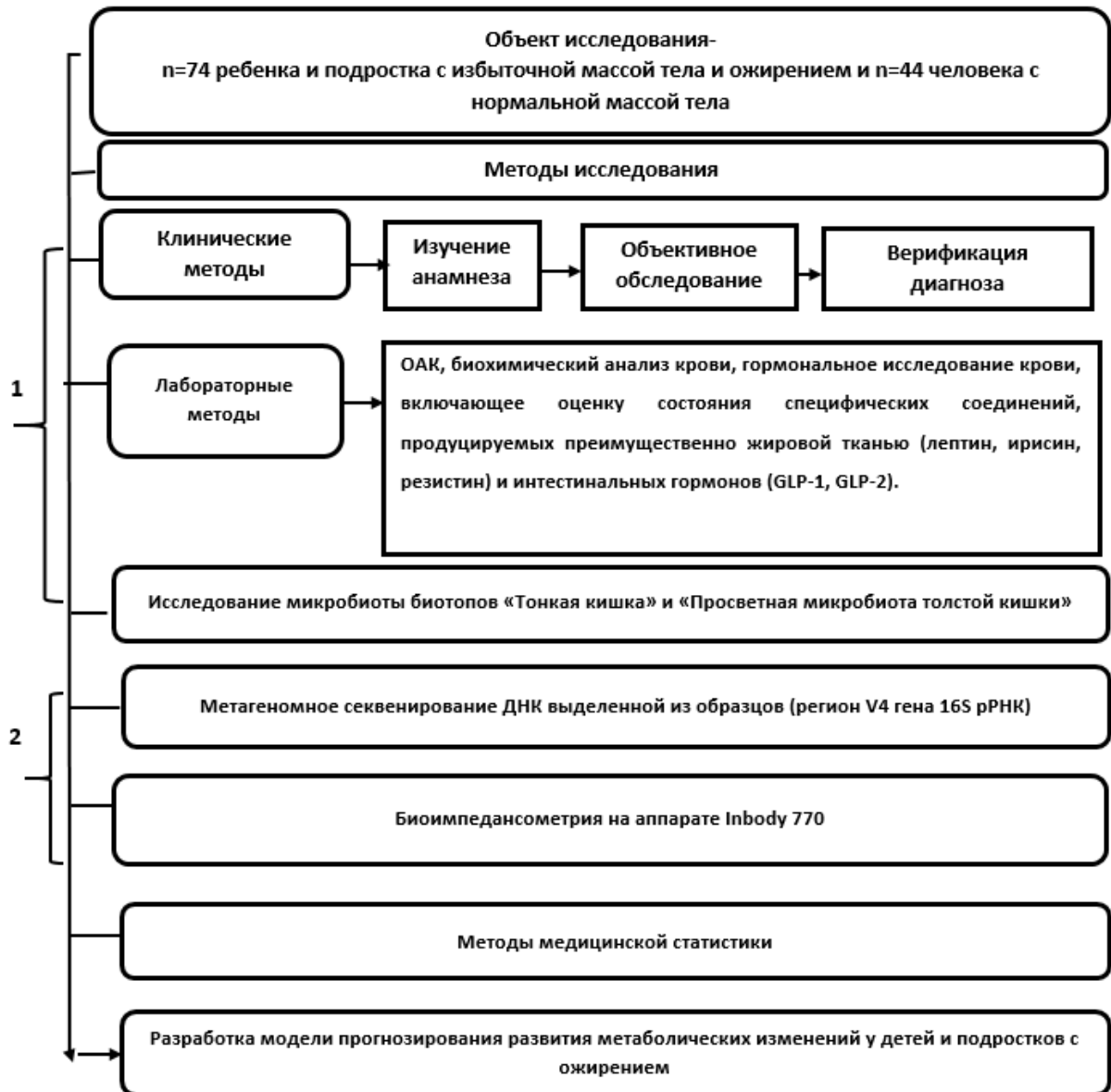


Рисунок 2.1 – Краткая характеристика проводимых исследований

## 2.2 Обследование детей, включенных в исследование

Основную группу научного исследования составили 74 ребенка и подростков, страдающих ожирением или избыточной массой тела.

Критерии включения пациентов в исследование (основная группа):

- 1) дети и подростки в возрасте от 6 до 18 лет с экзогенно-конституциональным ожирением различной степени;
- 2) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- 1) несоответствие критериям включения;
- 2) наличие у пациента вторичных форм ожирения (гиперкортицизм, гиперинсулинизм, гипогонадизм, гипотиреоз, гипопитуитаризм, ППР у девочек), наследственных синдромов с ожирением (синдром Прадера-Вилли, синдром Барде-Бидля и др.) и заболеваний, требующих назначения антибактериальных, слабительных, гормональных препаратов;
- 3) указание в анамнезе ребенка на клинически значимые сопутствующие заболевания внутренних органов, центральной и периферической нервной системы, заболеваний крови, системных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, воспалительных заболеваний кишечника;
- 4) регистрация клинически значимых, остро возникших заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной, мочеполовой систем и желудочно-кишечного тракта;
- 5) регистрация лабораторно подтвержденной глистной инвазии;
- 6) прием антибактериальных препаратов (3 и менее месяцев).

Группу контроля составили 44 условно здоровых ребенка и подростка (учащиеся МАОУ «Перспектива», директор Сахарова И.Е.), соответствующих критериям включения:

- 1) дети и подростки в возрасте от 6 до 18 лет, имеющих нормальную массу тела ( $SDS \text{ ИМТ} \leq 1,0$ );



- 2) подписанное информированное согласие
- 3) отсутствие острых и тяжелых хронических заболеваний (первая и вторая А группа здоровья).

На первом этапе у всех обследуемых были проанализированы анамнестические данные с выявлением факторов риска развития ожирения и метаболического синдрома, оценены данные объективного статуса. Антропометрические исследования включали: измерение роста с точностью до 0,1 см с использованием «ростомера металлического МСК-233»), определения массы тела с точностью до 0,1 кг без обуви и верхней одежды на весах, встроенных в аппарат Inbody 770, расчет индекса массы тела (ИМТ) по Кетле, где  $ИМТ = \text{масса тела (в кг)} / \text{рост (в м}^2\text{)}$  с дальнейшей оценкой SDS, что необходимо для верификации избыточной массы тела или ожирения. Расчет SDS ИМТ и SDS роста осуществлялся с помощью программного обеспечения, разработанного ВОЗ: Anthroplus WHO (для детей от 6 до 19 лет), использовалась формула  $SDS \text{ ИМТ} = (x - X) / SD$ , где  $x$  – показатель ИМТ ребенка,  $X$  – средний показатель ИМТ для данного возраста и пола,  $SD$  – стандартное отклонение показателя ИМТ для данного пола и возраста (URL: [www.who-anthroplus.informer.com](http://www.who-anthroplus.informer.com)).

На первом визите каждым пациентом или его законным представителем (если возраст не достиг 15 лет) был подписан «Листок Информированного согласия пациента» и присвоен личный скрининговый номер. Без подписанного Информированного согласия пациент не мог принимать участие в исследовании. Всем детям и подросткам из обеих групп был проведен физикальный осмотр, антропометрия, проведена оценка нутритивного статуса, взята кровь для определения показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови (исследование расширенного липидного спектра (общий холестерин, ЛПВП-холестерин, ЛПНП-холестерин, холестерол, индекс атерогенности), исследование углеводного обмена (гликемия натощак, инсулин натощак, проведение стандартного

глюкозотолерантного теста), уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ), мочевой кислоты, гормонального статуса (инсулин), оценка состояния специфических соединений, продуцируемых преимущественно жировой тканью (лептин, ирисин, резистин), кишечинальных гормонов (глюкагоноподобный пептид-1 (GLP -1), глюкагоноподобный пептид-2 (GLP -2)). Исследование микробиоты кишечника выполнено различными методами: биотоп «Тонкая кишка» (венозная кровь) с помощью хромато-масс-спектрометрии, биотоп «Просветная микробиота толстой кишки» (замороженный кал, собранный в предварительно выданный каждому пациенту одноразовый контейнер) с помощью двух методов исследования: метагеномного секвенирования ДНК выделенной из образцов кала и метода хромато-масс-спектрометрии. Исследование КЦЖК, содержащихся в кале изучалось методом газожидкостной хроматографии.

На втором визите осуществлялись инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (аппарат General Electric LOGIQ e) и оценка висцерального ожирения с помощью метода биоимпедансного состава тела (аппарат Inbody 770 (Корея)).

Общий холестерин (ХС), триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП-ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-ХС) определяли методом преципитации на биохимическом многоканальном анализаторе «Express-550» фирмы «Ciba-Corning» (Великобритания) после 12-часового голодания, с использованием реактивов «Human» (Германия) и «Bio-AnalyticIndustries» (США), коэффициент атерогенности рассчитывали по методу А.Н.Климова. Оценка показателей липидов проводилась по критериям, рекомендованным федеральными клиническими рекомендациями «Ожирение у детей» [21]. Диагноз дислипидемии устанавливается при наличии 2 и более «высоких» и/или «низких» показателей: холестерин  $\geq 5,2$  ммоль/л; триглицериды  $> 1,3$  ммоль/л (для детей до 10 лет);  $\geq 1,7$  (для детей старше 10 лет) ммоль/л; уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (мальчики)  $\leq$

0,9 и (девочки)  $\leq 1,03$  ммоль/л; уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)  $\geq 3,0$  ммоль/л. Уровни лептина, инсулина оценены по принципу ферментной амплификации одностадийного «сэндвичного» ИФА с использованием набора «DSL-10-23100 ACTIVE Human Leptin ELISA». Состояние  $\beta$ -клеточного аппарата поджелудочной железы оценены по показателям С-пептида с использованием тест-системы для радиоиммунного метода «Immunotech» (Чехия).

Оценка композиционного состава тела с определением показателей жировой ткани (площадь висцерального жира, абсолютное и процентное содержания жировой ткани в организме, распределение ее по сегментам), мышечной ткани (активная масса клеток, тощая масса и распределение ее по сегментам), водного баланса (внутриклеточная и общая вода организма, их соотношение) и показателей общего состояния организма (фазовый угол тела, индекс безжировой массы тела, индекс жировой массы тела). Для анализа состава тела использовался метод биоимпедансометрии, измерения проводились при помощи аппарата Inbody 770 (Корея). Преимуществом данного аппарата является тетраполярная 8-точечная система тактильных электродов для прямого сегментарного многочастотного метода анализа биоэлектрического сопротивления (DSM-BIA), Simultaneous Multi-frequency Impedance Measurement (SMF-BIA), что позволяло проводить вычисление состава тела без эмпирических оценок. Эмпирические данные, такие как пол и возраст, не влияли на определение композиционного состава тела.

Исследование осуществлялось после опорожнения мочевого пузыря, в легкой одежде, с оголенными стопами и ладонями для обеспечения беспрепятственного прохождения тока. Длительность исследования составляла 1 минуту, в течение которой пациент стоял неподвижно в позе с отведенными в стороны верхними конечностями и не разговаривал. Противопоказания для использования данной методики : отсутствие одной из конечностей, наличие кардиостимулятора, металлических конструкций в

организме, невозможность находиться вертикально в статическом состоянии в течение 1 минуты. В рамках протокола биоимпедансометрии масса тела рассматривается как совокупность жировой и безжировой массы.

Безжировая масса, Fat Free Mass (FFM) включает в себя все кроме жировой ткани (вода, мышцы, кости и органы), подразделяется на внеклеточную массу (внеклеточная жидкость, соединительная ткань) и активную клеточную массу (сердечная, гладкая и скелетная мускулатура, кости, внутренние органы и жидкость содержащаяся в них).

Общая вода организма, Total body water (TBW) состоит из внеклеточной жидкости, e xtracellular water (ECW) кровь и лимфа и внутриклеточной жидкости, i ntracellular water (ICW). Минералы (Minerals) состоят из не костных составляющих, которые содержатся в мягких тканях и межклеточном пространстве и костного, b one mineral content. Тощая масса, Soft lean mass (SLM) представляет из себя безжировую массу без учета b one mineral content (минералов, содержащихся в костях), проводится для всего тела, так и изолировано для 5 сегментов (правая и левая руки, правая и левая ноги, туловище).

Активная масса клеток, Body cell mass (BCM) включает в себя внутриклеточную жидкость (ICW) и белки, p rotein, которые являются основными компонентами мышц, таким образом включает общую массу всех клеток и метаболически активных тканей тела.

Масса скелетной мускулатуры, Sceletal muscle mass (SMM), на ее развитие можно влиять с помощью физической активности и питания. Жировая масса тела, Body fat mass (BMR) включает в себя висцеральную жировую ткань, v isceral fat area (VFA) и подкожно-жировую ткань. Измерение проводится в абсолютном (кг), так процентном содержании ( p ercent body fat), как для всего тела, так и по сегментам.

Основной обмен веществ, Basal metabolic rate (BMR) – расход энергии в сутки в состоянии относительного покоя, который необходим для

нормальной жизнедеятельности, зависит от возраста, пола, антропометрических показателей.

Фазовый угол биоимпеданса, Trunk / Whole body phase angle является выражением активности скелетных мышц и состояния клеточных мембран, показывает степень натренированности и выносливости организма, основан на сдвиге фазы переменного тока относительно напряжения. Fat mass index (FMI) индекс жировой массы тела,  $\text{кг/м}^2$  рассчитывается как соотношение жировой массы тела к росту в метрах, возведенному в квадрат.

Индекс безжировой массы, Fat free mass index (FFMI) – отношение безжировой массы тела к росту в метрах, возведенному в квадрат.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на базе ОГАУЗ ДГБ № 2 поликлиника 2 и ОГАУЗ ДГБ № 1 утром, натощак по общепринятой методике.

Исследование микробиоты кишечника и ее метаболической активности было проведено с использованием различных методов исследования:

Метагеномное секвенирование ДНК выделенной из образцов кала (регион V4 гена 16S рРНК) проводилось с использованием набора Qiagen Power Fecal PRO в соответствии с инструкцией производителя в лаборатории ООО «Кномикс». Амплификацию варибельного участка V4 гена 16S рРНК проводили с использованием следующей системы праймеров: модификация 515 F (5'- GTGBCAGCMGCCGCGGTAA-3') [69] и Pro-mod-805 R (5'- GACTACNVGGGTMTСТААТСС-3') [35]. Второй раунд амплификации проводился с использованием стандартных индексов Illumina с адаптерами. Оба раунда ПЦР проводились с использованием ПЦР буфера производства Евроген и амплификатора Bio-Rad CFX-96. Очистку ПЦР продуктов проводили с помощью набора для выделения ДНК реакционных смесей Cleanup Mini (Евроген). Концентрацию ДНК определяли с помощью флуориметра Qubit® (Invitrogen, США) с использованием набора Quant-iT™ dsDNA High-Sensitivity Assay Kit. Очищенные ампликоны смешивали

эквимольно в соответствии с полученными концентрациями. Дальнейшая подготовка образца к секвенированию. Секвенирование пулированной библиотеки осуществляли с использованием набора MiSeq Reagent Kit v2 (500 циклов) и прибора MiSeq (Illumina, США) согласно рекомендациям производителя. Первичная обработка (экстракция баркодов) была проведена как описано ранее [34]. После обрезания по баллу качества, объединение ДНК-прочтений (ридов) проводилось с помощью программы PEAR; итоговая длина ридов составила 252 пн. В процессе секвенирования совместно с образцами каждой партии был отсеквенирован образец отрицательного контроля; риды, с высокой вероятностью соответствующие бактериям-контаминантам, найденные в отрицательном контроле, удалены из файлов реальных образцов. Далее данные проанализированы с помощью аналитической системы Кномикс-Биота (Online service for exploratory analysis of microbiome sequencing data : [сайт]. URL : <https://biota.knomics.ru/>) [159], в том числе осуществлены: базовая фильтрация и оценка качества данных, профилирование таксономического состава, оценка функционального потенциала, визуализация, сопоставление состава с мета-данными. Сырые риды предобработаны с использованием программного пакета QIIME v2 [221]. В первую очередь была проведена фильтрация ридов с помощью алгоритма deblur [68] для получения представленности характерных последовательностей (англ. representative sequences). Далее проводилась таксономическая классификация этих последовательностей с использованием классификатора, реализованного в программном пакете QIIME2 [193] и обученного по базе SILVA v.138 [266] предобработанной с помощью RESCRIPt (URL: <https://github.com/bokulich-lab/RESCRIPt>, Creative Commons Attribution 4.0 License (CC-BY 4.0)). Последовательности базы 16S были обрезаны в соответствии с использованными праймерами (515F/806R) и агрегированы с порогом сходства 99 %. Анализы проводились на прореженных до 3000 ридов на образец таблицах представленности характерных последовательностей.

Альфа-разнообразие было оценено по метрике Шеннона и Chao1. Таблицы представленности на уровнях вида, рода, семейства и т. д. были получены путем суммирования представленности характерных последовательностей, принадлежащих соответствующей таксономической группе. Расстояние между образцами было оценено на уровне бактериальных родов с использованием меры расстояния Брея-Кертиса. Для оценки метаболического потенциала сообщества, полученные представленности характерных последовательностей были переданы в алгоритм PICRUSt2 [206] представленность метаболических путей и модулей оценивалась по базам KEGG и MetaCyc [254].

Газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС) по методу Г.А. Осипова в лаборатории микробной хроматографии ООО «МедБазис», (Разрешение на применение медицинской технологии ФС № 2010/038 от 24 февраля 2010 г. выдано Федеральной Службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития) проведено исследование микробиоты двух биотопов – «Тонкая кишка» (кровь) и «Просветная микробиота толстой кишки» (кал). Газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС) – метод основанный на количественном определении маркерных веществ микроорганизмов (жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов) и позволяет получить уникальную информацию о составе особых мономерных химических компонентов микробной клетки, характерных для тех или иных таксонов. Эти компоненты определялись среди других химических составляющих суммарной биомассы биологических объектов и использованы для детектирования микроорганизмов соответствующего рода или вида.

Исследование метаболической активности микробиоты проводилось с помощью метода газовой масс-спектрометрии на современном газовом хроматографе с цифровым управлением параметрами режима и обработки данных (Хромос ГХ-1000) в лаборатории «Гемотест» (№ рег. удостоверения ФС-2006/030-у от 17.03.2006 г.). В основе метода лежит детекция КЦЖК в кале

(Faecal short-chain fatty acids (SCFA)), являющихся метаболитами в основном анаэробных родов микроорганизмов, именно тех, которые не определяются при рутинном бактериологическом исследовании, требующем специальных условий культивирования анаэробов. Метод позволяет быстро и точно оценить состояние индигенной микрофлоры, а именно ее метаболическую активность. Кроме того, накоплен материал не только по верификации родового состава микроорганизмов, но и составлена клиническая база данных содержания КЦЖК. Метод основан на определении в фекалиях короткоцепочечных жирных кислот, являющихся метаболитами в основном анаэробной микрофлоры: уксусная – C<sub>2</sub>, пропионовая – C<sub>3</sub>, масляная – C<sub>4</sub>, изомасляная – iC<sub>4</sub>, изовалериановая – iC<sub>5</sub>, изокапроновая – iC<sub>6</sub>. Также расчетные показатели:  $\text{изоC}_n/\text{C}_n$  – отношение суммарного содержания кислот с разветвленной цепью (изомеров) к кислотам с неразветвленной цепью; анаэробный индекс (АИ) – отношение суммы пропионовой и масляной кислот к уксусной кислоте. Различные виды микроорганизмов обладают способностью к преимущественному синтезу той или иной короткоцепочечной жирной кислоты, позволяя косвенно судить о составе микробиоты.

Детям и подросткам из контрольной группы проводили те же исследования, что и пациентам основной группы. Основываясь на полученных данных были проанализированы основные анамнестические, антропометрические, биохимические, гормональные показатели, количественный и качественный состав микробиоты кишечника двух биотопов («Тонкая кишка», «Просветная микробиота толстой кишки»), полученных методом хромато-масс-спектрометрии и с помощью метагеномного секвенирования ДНК выделенной из образцов кала (регион V4 гена 16S рРНК) и метаболической активности микробиоты.



### 2.3 Статистические методы исследования

Для статистического анализа использованы методы биомедицинской статистики. Финальная статистическая обработка данных была проведена с использованием сравнительного и описательного анализа количественных данных. Для неподчиняющихся нормальному закону распределения использовались средние значения и среднеквадратичное отклонение. Для количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения рассчитывались медианы и квартили (Me [Q25; Q75]). Проверка на нормальность распределения признаков осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Вилка. Сравнение выборок проводилась с применением непараметрических тестов – U-критерия Манна-Уитни и  $\chi^2$ . Оценка взаимосвязи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Для выявления зависимостей между количественными и качественными признаками применялась мультиномиальная логистическая регрессия. Различия считались достоверными (статистически значимыми) при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Для качественных данных анамнеза производился расчет показателя отношения шансов (ОШ или OR от «odds ratio»), позволяющего описать в численном выражении то, насколько отсутствие или наличие определённого исхода связано с присутствием или отсутствием определённого фактора в конкретной статистической группе. При значении отношения шансов больше 1 показывает во сколько раз шанс обнаружить фактор риска больше в основной группе, чем в контрольной. При значении отношения шансов меньше 1, свидетельствует о том, что шансы обнаружить фактор риска больше в контрольной группе. Дополнительно рассчитывалась статистическая значимость отношения шансов исходя из значений 95% доверительного интервала. Если доверительный интервал не включал 1, т.е. оба значения границ или выше, или ниже 1, делается вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости

$p < 0,05$ . Если доверительный интервал включал 1, т.е. его верхняя граница больше 1, а нижняя - меньше 1, делается вывод об отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом при уровне значимости  $p > 0,05$ . Величина доверительного интервала обратно пропорциональна уровню значимости связи фактора и исхода, т.е. чем меньше 95% ДИ, тем более существенной является выявленная зависимость. Построена модель, качество которой проверено на обучающей выборке.

### 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Клинико-anamнестическая и лабораторная характеристика обследованных групп

Согласно дизайну исследования, на первом этапе описана клиническо-anamнестическая характеристика обследованных групп.

Общее количество пациентов 118 человек. Основную группу составили 74 человека, из них 38 (51,3 %) мальчиков и 36 (48,6 %) девочек. Мальчики младше 10 лет – 10 детей, старше 10 лет – 28 детей и подростков. Девочки младше 10 лет – 12 человек, старше 10 лет – 24 ребенка и подростка. Средний возраст детей составил 12,1 лет (10,8; 14,6) .Группу контроля составили 44 условно здоровых ребенка и подростка без острых и тяжелых хронических заболеваний с нормальной массой тела ( SDS ИМТ  $\leq 1,0$ ; критерии ВОЗ) – 26 мальчиков (59,09 %) и 18 девочек (40,9 %) в возрасте 13,1 лет (10,5; 13,8) в соответствии с рисунком 3.1.

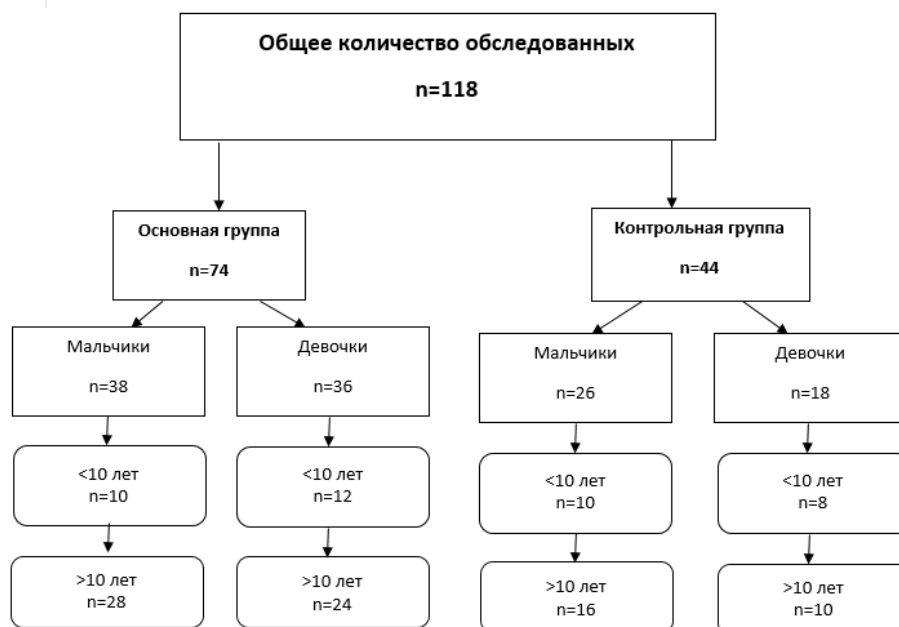


Рисунок 3.1 – Схема распределения пациентов по гендерным и возрастным подгруппам

В результате исследования было выяснено, что среди всех обследованных ( $n = 118$ ), у 74 пациентов регистрировалась избыточная масса (SDS ИМТ от 1,0–2,0) или ожирение (SDS ИМТ  $> 2,0$ ) различной степени. Дальнейший гендерный и возрастной анализ и структурирование по степени ожирения позволил объединить детей в группы: девочки младше 10 лет с избыточной массой тела (SDS ИМТ от 1,0–2,0) – 3 человека; с первой степенью ожирения (SDS ИМТ 2,0–2,5) – 2 человека; со второй степенью (SDS ИМТ 2,6–3,0) – 4 человека, третьей степенью (SDS ИМТ 3,1–3,9) – 3 человека. Девочки старше 10 лет: с избыточной массой тела (SDS ИМТ от 1,0–2,0) – 4 человека; с первой степенью ожирения (SDS ИМТ 2,0–2,5) – 3 человека; со второй степенью ожирения (SDS ИМТ 2,6–3,0) – 8 человек; с третьей (SDS ИМТ 3,1–3,9) – 6 человек. Морбидное ожирение (SDS ИМТ  $> 3,9$ ) было зарегистрировано у трех детей. Мальчики до 10 лет: с избыточной массой тела (SDS ИМТ от 1,0–2,0) – 2 человека; с первой степенью ожирения (SDS ИМТ 2,0–2,5) – 3 человека; со второй степенью (SDS ИМТ 2,6–3,0) – 3 человека, с третьей степенью ожирения (SDS ИМТ 3,1–3,9) – 3 человека. Мальчики старше 10 лет с избыточной массой тела (SDS ИМТ от 1,0–2,0) 3 человека, первой степенью ожирения (SDS ИМТ 2,0–2,5) 3 ребенка, второй степенью (SDS ИМТ 2,6–3,0) – 7 человек, с третьей (SDS ИМТ 3,1–3,9) – 10 человек, морбидное ожирение было у 4 подростков (SDS ИМТ  $> 3,9$ ). Таким образом, среди девочек 7 человек (19,4 %) имели избыточную массу тела, 5 детей (13,8 %) – ожирение I степени, 12 человек (33,6 %) – ожирение II степени, 9 детей (25 %) – ожирение III степени, 3 (8,3 %) – ожирение IV степени. У 5 (13 %) мальчиков был выявлен избыток массы тела, у 6 человек (16 %) ожирение I степени, у 10 (26,3 %) ожирение II степени, у 13 (34,2 %) ожирение III степени, 4 (10,5 %) имели морбидное ожирение.

Контрольную группу составили 44 человека (SDS ИМТ  $\leq 1,0$ ), из них: 26 мальчиков – 14 человек до 10 лет и 12 человек старше 10 лет, 18 девочек – 5 человек до 10 лет, 13 человек старше 10 лет.

Каждая группа была структурирована по гендерному признаку. Таким образом, в группу с SDS ИМТ < 1 было включено 26 мальчиков и 18 девочек, а в основную группу SDS ИМТ  $\geq 1$  – 38 мальчиков и 36 девочек, соответственно. Учитывая, особенности роста и физического развития детей, связанные не только с полом, но и с возрастом, обследованные были разделены на возрастные страты: до 10 лет – дети, 10 лет и старше – подростки по классификации ВОЗ. У всех пациентов было оценено половое развитие по Таннеру, 34 (28,9 %) ребенка имели допубертатное развитие (0– I ст.), а 84 (71,1 %) – пубертатное (II – IV ст.).

После проведения лабораторных методов исследования, проведено изучение микробиоты с помощью методов масс-спектрометрии и 16 s РНК секвенирования достоверных различий в составе, метаболической активности микробиоты, уровня, исследуемых гормонов в группах, различных по возрасту, полу, степени ожирения не получено и было принято решение об объединении групп в одну основную группу. В результате дальнейшее сравнение проводилось между группой детей с ожирением и избыточной массой тела (основная группа) и группой детей с нормальной массой тела (контрольная группа).

У группы обследованных были тщательно изучены данные анамнеза, особое внимание уделено факторам, влияющим на интра и постнатальное формирование микробиоты ребенка, согласно литературным данным. Проведена оценка акушерского анамнеза и течение настоящей беременности, согласно данным медицинской карты ребенка форма № 112. Количество выкидышей: один у 18 %, два и более у 25 %. Количество аборт: один аборт 22 %, два и более у 9 % матерей. От первой беременности рожден ребенок: от первой 37 %, от второй 36 %, третьей – 15 %, от четвертой и более 12 % детей. У 8,7 % детей матери имели избыточную массу тела и ожирение до наступления беременности. Сахарный диабет 2 типа регистрировался у 58,1 % родственников детей основной группы (OR -18,9 (ДИ 5,37-66,8)) (из них 38,5 %

составляли бабушки, 7 % матери, 5,3 % дедушки, 5,2 % отцы в 2 % родные братья и сестры). У 56,4 % матерей отмечались большие прибавки массы во время беременности. Осложненное течение беременности отмечалось у большинства женщин у 82,1 % (OR -11,4 (ДИ-4,7-27,6)), соответственно неосложненное течение у 17,8 %. У 45 % женщин отмечался гестоз в различные trimestры беременности, у 16 % заболевания эндокринных органов (у одной женщины сахарный диабет 2 типа, у остальных ожирение, заболевания щитовидной железы), кроме того у 9 % регистрировались заболевания почек, у 5 % анемии. Перенесли острые инфекционные заболевания более 51 % беременных женщин основной группы (OR-2,8(ДИ-1,25-6,29)), которые в 46 % потребовали назначения антибактериальных препаратов (OR-6,6(ДИ-2,35-18,706)). Оценивался интра и постнатальный период. 46 % детей от первых родов, 35 % от вторых, 13,5 % от третьих, 5,5 % детей от четвертых и более. В основном дети доношенные, средний срок рождения 39,5 недель, но 5 % (4 ребенка) родились ранее 37 недель. Тип родоразрешения в основном (66,3 %) естественным путем, но в 33,7 % случаев путем кесарева сечения (OR -2,1 (ДИ 1,1-4,8)). Во время оперативного родоразрешения местный наркоз применен (перидуральная анестезия) у 18 %, общий у 13 %.

При оценке новорожденного согласно шкале Апгар на 1 и 5 минутах, количество новорожденных с оценкой 9 баллов на 1 минуте – 15 %, с оценкой 8 баллов – 61 %, 7 баллов – 17 %, 6 и менее баллов – 7 %. На 5 минуте на 10 баллов – 8,1 %, на 9 баллов – 50 %, на 8 баллов – 27 %, 7 баллов – 8,1 %. У 32 % детей основной группы были рождены с весом 4 кг и более, 12 % имели вес до 3 кг, 56 % детей родились с массой тела соответствующей сроку гестации. Не получали грудное вскармливание с рождения 7 % детей, до 3 мес. находились на естественном вскармливании 14 % (OR -1,34 (ДИ 0,501-3,605)), до 6 мес. грудное вскармливание получали 60 % детей (OR -0,518 (ДИ 0,243-1,103)), до 12 мес. получали естественное вскармливание 19 % детей (OR-2,7 (ДИ 1,16-6,25)).

В неонатальном возрасте у 59,2 % детей регистрировались следующие состояния и заболевания (согласно данным амбулаторной карты): дисбиоз кишечника у 19 % детей, у 15 % желтуха сохранялась к концу неонатального периода, у 10,5 % перинатальное поражение нервной системы, у 8,7 % ОРЗ, у 5,3 % дакриоцистит, у 3,5 % врожденный порок сердца, у 1,75 % атопический дерматит и желтуха новорожденных. У 40,8 % детей неонатальный период протекал без особенностей. При дальнейшем анализе анамнеза отмечено, что у 82 % детей в раннем возрасте регистрировались частые ОРЗ (OR-58,5 (ДИ 15,8-216,7)), которые в 81 % случаев требовали назначения антибактериальных препаратов (OR-2 (ДИ 1,2-4,7)), а иногда и повторных курсов.

Темпы прибавки детей основной группы были оценены по месяцам.

На первом месяце жизни среднюю прибавку массы тела от 879 до 1023 г. имели 51 % детей, прибавку равную 1 SDS 1161–1325 г. имели 18 % детей, равную 2 SDS 1453–1608 г. – 15,5 %, равную 3 SDS 1759–1876 г. была зарегистрирована у 15,5 % детей.

На втором месяце жизни среднюю прибавку массы тела от 1011 до 1196 г. имели 50 % детей, прибавку равную 1 SDS 1290–1512 г. имели 33 % детей, равную 2 SDS 1580–1844 г. – 14 %, равную 3 SDS 1880–2189 г. была зарегистрирована у 3 % детей.

На третьем месяце жизни отмечено значительное увеличение детей, имеющих прибавку массы тела равную 3 SDS (1421–1597 г.) у 28,5 % детей, среднюю прибавку массы тела от 718 до 815 г. имели 25,5 % детей, прибавку равную 1 SDS 944–1061 г. имели 23 % детей, равную 2 SDS (1178–1322 г.) – 23 %.

Данная тенденция продолжилась на четвертом месяце жизни - прибавка 3 SDS (1313–1421 г.) была зарегистрирована у 32,5 % детей, среднюю прибавку массы тела от 585 до 617 г. имели 35,2 % детей, прибавку равную 1 SDS 796–837 г. имели 14,7 % детей, равную 2 SDS 1016–1069 г. – 17,6 %.

На пятом месяце жизни большие прибавки массы тела у детей несколько снизились- 3 SDS (1134–1202 г.) у 19,4 % детей, среднюю прибавку массы тела от 489 до 522 г. имели 34,6 % детей, равную 1 SDS 695–738 г. имели 23 % детей, равную 2 SDS 911–965 г. – 23 %. Однако в дальнейшем на шестом месяце жизни отмечался стабильное увеличение детей, имеющих большие прибавки, 3 SDS (1036–1083 г.) была зарегистрирована у 22,7 % детей, средняя прибавка массы тела от 401 до 422 г. у 18,1 % детей, прибавку равную 1 SDS 604–632 г. имели 32 % детей, равную 2 SDS 815–853 г. – 27,2 %.

На седьмом месяце жизни среднюю прибавку массы тела от 344 до 357 г. имели 18,1 % детей, прибавку равную 1 SDS 547–565 г. имели 40,9 % детей, равную 2 SDS 760–785 г. – 4,54 %, равную 3 SDS 982–1014 г. была зарегистрирована у 36,3 % детей.

Среднюю прибавку массы тела от 311 до 316 г. на восьмом месяце жизни имели 33,3 % детей, равную 1 SDS 519–528 г. имели 9,6 % детей, равную 2 SDS 738–752 г. – 42,8 %, равную 3 SDS 967–987 г. была зарегистрирована у 14,3 % детей.

Дети в возрасте 9 мес. демонстрировали среднюю прибавку массы тела от 273 до 285 г в 20 %, прибавку равную 1 SDS 482–500 г. имели 48 % детей, равную 2 SDS 702–729 г. – 24 %, равную 3 SDS 933–969 г. была зарегистрирована у 8 % детей.

Максимальное количество детей, имеющих большие прибавки регистрировалось на десятом месяце жизни- 3 SDS (913–956 г.) у 44,4 % детей среднюю прибавку массы тела от 245 до 259 г. имели 11,1 % детей, прибавку равную 1 SDS 456–478 г. имели 28 % детей, равную 2 SDS 679–711 г. – 16,6 %.

На одиннадцатом месяце жизни среднюю прибавку массы тела от 233 до 243 г. имели 35,2 % детей, прибавку равную 1 SDS 451–469 г. имели 17 % детей, равную 2 SDS 682–710 г. – 5,8 %, равную 3 SDS 924–963 г. была зарегистрирована у 42 % детей.



В возрасте 1 года прибавка массы тела от 232 до 239 г. была у 32 % детей, прибавка равная 1 SDS 458–475 г. у 39 % детей, равная 2 SDS 699–726 г. – 18 %, 3 SDS 953–990 г. была зарегистрирована у 11 % детей.

Графически можно представить прибавки на первом году жизни по месяцам, следующим образом, в соответствии с рисунком 3.2.

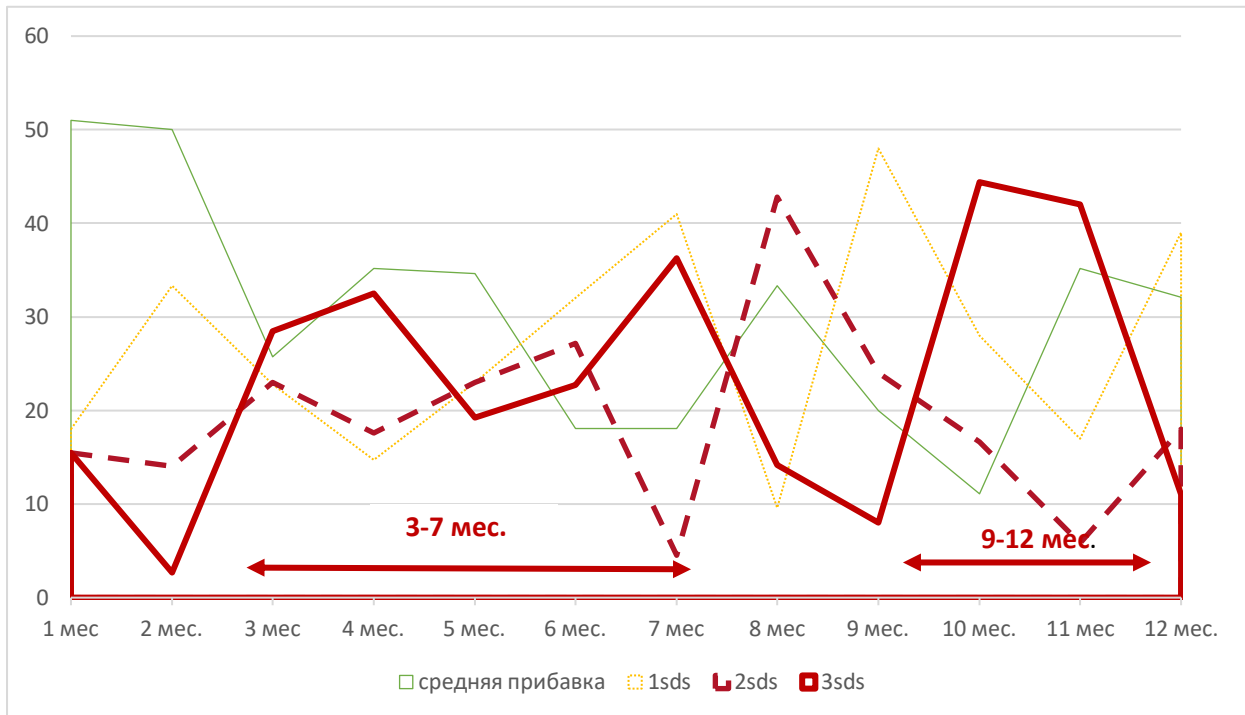


Рисунок 3.2 – Прибавки веса на первом году жизни по месяцам у детей основной группы

Таким образом, наибольший темп прибавок массы тела у детей основной группы отмечался на первом году жизни в два возрастные периода: 3–7 месяца и 9–12 месяцев. Впервые избыточная прибавка в весе у 44 % детей регистрировалась в возрасте до 6 мес., у 7 % в возрасте 6–12 мес., у 14 % в период с 12–24 мес., у 21 % с 24–60 мес. и у 14 % старше 60 мес. Впервые обратились к эндокринологу с избыточной прибавкой в весе в среднем в возрасте 68 мес. или 5,6 лет. Прогрессирующую прибавку в весе имели 55 % детей, т. е. более 10 кг за год. Не регулярно наблюдаются у эндокринолога 31 % детей.

Из анамнеза выяснено, что у 43 % детей регистрировались травмы и операции. В различные возрастные периоды 46 % детей перенесли ветряную оспу. Большая часть детей (64 %) относилась к группе частоболеющих детей (болели более 8–10 раз в год или ежемесячно) (OR-9,2 (ДИ 3,6-23,46)). При этом у 62 %, согласно данным амбулаторной карты, более двух курсов в год проводилась антибактериальная терапия (OR-8,2 (ДИ 3,26-20,8)). У пациентов в различные возрастные периоды регистрировались различные заболевания.

Заболевания ЖКТ встречались у 16,05% детей ((OR-8,88 (ДИ 1,97-39,9)), из них: ДЖВП (дискинезия желчевыводящих путей) – 12 %, функциональные нарушения у 4,05 %. Заболевания почек и половых органов встречались у 9,45%: тубулоинтерстициальный нефрит – 5,4 %, вульвовагинит – 2,7 %, крипторхизм у 1,35 %. Указанные заболевания имели легкую степень тяжести и на момент проведения исследования отмечалась длительная ремиссия. Инфекционно-воспалительные заболевания в различные периоды жизни регистрировались у практически всех детей основной группы и протекали в виде: острого инфекционного тубулоотита у 27 %; острого бронхита – 27 %, аденоидита у 18,9 %, инфекционного мононуклеоза (ВЭБ, ЦМВИ) – 18,9 %, лакунарной ангины у 16,2 %, острого синусита – 8,1 %, обструктивного бронхита у 5,4 %, пневмонии – 2,7 %, фурункулеза у 2,7 %. Заболевания эндокринных органов встречались в виде субклинического гипотиреоза у 17,5 %, нарушения толерантности к углеводам у 10,8 %, гинекомастии у 4,05 %, йоддефицитного состояния у 2,7 % детей. Заболевания опорно-двигательного аппарата регистрировалось в виде: продольного плоскостопия – 14,8 %, вальгусной деформации нижних конечностей у 8,1 %, сколиоза и заболевания суставов у 4,05 %, миотонического синдрома – 2,7 % детей. Заболевания крови и сердечно-сосудистой системы встречались в виде: вегето-сосудистой дистонии, артериальной гипертензии у 16,2 %; анемии – 9,45 %; порока сердца – 1,35 % (1 чел.). Заболевания нервной системы встречались в виде: неврологических заболеваний у 13,5 %, задержки нервно-психического

развития у 2,7 %, энцефалопатии у 1,35 % детей. Заболевания глаз регистрировали в виде: миопии, гиперметропии – 8,1 %; ангиопатии сосудов сетчатки – 2,7 %; рецидивирующего блефарита у 2,7 % детей основной группы. Аллергические заболевания были в виде: аллергического ринита у 13,5 %, атопического дерматита – 13,5 %.

Пациенты основной группы и контроля имели статистически значимые отличия при исследовании следующих клинических показателей: масса тела была выше в основной группе 75,9 кг (63,6; 97,8) по сравнению с группой контроля 45,0 кг (32,0; 55,2), ( $p < 0,001$ ), ИМТ и SDS ИМТ (величина стандартных отклонений индекса массы тела) был выше у детей с ожирением 30 (27,3; 34,9) и 2,9 (2,4; 3,4), соответственно, чем у детей с нормальной массой тела 18,7 (16,4; 20,9) и минус 0,1 (– 0,6; 0,5), соответственно, таблица 3.1. И избыток массы тела в основной группе колебался от 27,1 до 59,2 %, со средним значением 43,5 %. Объем талии (ОТ) и объем бедер (ОБ) у основной группы был больше 88 см (81,5; 100,5) и 105 см (96,4; 111), по сравнению с группой контроля – 64,5 см (59,5; 70) и 77,5 см (72,5; 86,8), соответственно. Отношение ОТ/ОБ не было статистически достоверно. Также не отличались между группами такие показатели как частота сердечных сокращений, уровень систолического и диастолического артериального давления.

Таблица 3.1 – Сравнительная характеристика показателей клинических показателей исследования у обследуемых групп

Показатели	Основная группа, n = 74	Контрольная группа, n = 44	p *
Возраст, лет	12,1 (10,8; 14,6)	13,1 (10,5; 13,8)	0,499
Масса тела, кг	75,9 (63,6; 97,8)	45,0 (32,0; 55,2)	< 0,001
Рост, см	1,6 (1,49; 1,69)	1,5 (1,4; 1,6)	0,115
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	30 (27,3; 34,9)	18,7 (16,4; 20,9)	< 0,001
Величина стандартных отклонений индекса массы тела (SDS ИМТ)	2,9 (2,4; 3,4)	(–0,1 (–0,6; 0,5)	< 0,001

Показатели	Основная группа, n = 74	Контрольная группа, n = 44	p*
Избыток массы тела, %	43,5 (27,1; 59,2)	0 (0; 0)	< 0,001
Объем талии (ОТ), см	88 (81,5; 100,5)	64,5 (59,5; 70)	< 0,001
Объем бедер (ОБ), см	105 (96,4; 111)	77,5 (72,5; 86,8)	< 0,001
ОТ/ОБ**	0,9 (0,8; 0,9)	0,8 (0,8; 0,9)	0,085
Систолическое артериальное давление (САД), мм.рт.ст	116,5 (103,8; 130)	110 (100; 115)	0,115
Диастолическое артериальное давление (ДАД), мм.рт.ст	71,5 (61,8; 80)	75 (60; 82)	0,836
Частота сердечных сокращений (ЧСС), уд/мин	81,5 (74; 87)	80,0 (76,0; 87,3)	0,858

Примечание – Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

\* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

\*\* ОТ/ОБ – WHR, от англ. Waist hip ratio

Пациенты основной и контрольной групп имели статистически значимые отличия показателей биохимического исследования крови и липидного спектра, таблица 3.2: по уровню общего белка, который снижен у детей с ожирением – 74,5 г/л (72,3; 78), по сравнению с детьми с нормальной массой тела – 88,5 г/л (83,3; 93,5), но при этом показатели находились в пределах референсных значений. Уровень общего кальция так же снижен у детей основной группы, но не выходил за референсные значения – 2,5 ммоль/л (2,4; 2,5) и группой контроля – 2,6 ммоль/л (2,5; 2,8), ( $p = 0,001$ ) соответственно. В липидограмме имелись отличия по уровню триацилглицеридов, уровень которых в основной группе составлял 1,1 (0,8; 1,7), а у группы контроля ниже – 0,9 (0,7; 1,0), ( $p = 0,044$ ). Хотя уровень триацилглицеридов в основной группе в среднем не превышал нормальные показатели, но отмечалась тенденция к увеличению.

Таблица 3.2 – Сравнительная характеристика показателей биохимического исследования крови и липидного спектра у обследуемых групп

Показатели	Основная группа, n = 74	Контрольная группа, n = 44	p*
Общий билирубин(мкмоль/л)	12 (9,5; 13)	9,5 (8,5; 11,5)	0,137
Общий белок (г/л)	74,5 (72,3; 78)	88,5 (83,3;93,5)	0,001
Глюкоза (ммоль/л)	4,9 (4,3; 5,2)	5,1 (4,1; 5,3)	0,71
АСТ (ЕД/л)	25 (20; 27)	26,0 (22,8;30,3)	0,428
АЛТ (ЕД/л)	19 (15,4; 26,2)	15,5 (13,0;18,5)	0,057
Креатинин (мкмоль/л)	50 (43; 59,2)	55,0 (52,8;60,0)	0,221
Кальций общий (ммоль/л)	2,5 (2,4; 2,5)	2,6 (2,5; 2,8)	0,001
Общий холестерол (ммоль/л)	4,4 (3,9; 5,0)	4,8 (3,9; 5,3)	0,415
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (0,9; 1,6)	1,0 (0,9; 1,2)	0,326
ЛПНП (ммоль/л)	2,9 (2,3; 3,4)	3,0 (2,2; 3,5)	0,989
ЛПОНП (ммоль/л)	0,9 (0,49; 1,34)	0,6 (0,5; 0,8)	0,07
Индекс атерогенности (ммоль/л)	2,65 (1,98;3,45)	2,9 (2,7; 3,1)	0,572
Триацилглицериды (ммоль/л)	1,1 (0,8; 1,7)	0,9 (0,7; 1,0)	0,044

Примечание – Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

При проведении инструментальных методов исследования у пациентов с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с группой контроля выявлены статистически значимые изменения, таблица 3.3. У пациентов с ожирением часто при пальпаторном исследовании отмечалось увеличение размеров печени, в связи с чем было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при котором в 48 % случаев регистрировались признаки жировой инфильтрации печени и поджелудочной железы, получены данные об эхоскопических признаках гепатомегалии у пациентов основной группы по сравнению с контролем –косой-вертикальный размер печени (КВР) 127 мм (121,75; 140,75) и 120 мм (114; 122), ( $p = 0,003$ ), толщина правой доли

печени (толщина ПД) 110 (85,5; 117,8) и 75 (57; 84), ( $p = 0,001$ ). При исследовании других органов, входящих в данную область достоверных статистических изменений не выявлено.

Таблица 3.3 – Сравнительная характеристика ультразвукового исследования органов брюшной полости у обследуемых групп

Показатели	Основная группа, n = 74	Контрольная группа, n = 44	p *
Косой вертикальный размер печени (КВР), мм	127 (121,75; 140,75)	120 (114; 122)	0,003
Толщина правой доли печени, мм	110 (85,5; 117,8)	75 (57; 84)	0,001

\* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$

При проведении биоимпедансометрии был оценен композиционный состав тела обеих групп, таблица 3.4. Оценка жировой ткани проводилась с помощью исследования показателей: площади висцерального жира (VFA), абсолютного (BFM) и процентного содержания жировой ткани (PBF) в организме и распределение ее по сегментам. Получены достоверные отличия при исследовании некоторых из них, отмечалось увеличение VFA у детей с ожирением 159 (125,5; 195,9) по сравнению с группой контроля 27,5 (22,5 38,2),  $p < 0,001$ . BFM значимо повышен у детей основной группы 31,8 kg (24,7; 40,3) по сравнению с группой контроля 7,0 (5,6; 11,7), ( $p < 0,001$ ) и PBF (Percent Body Fat) так же повышен в группе детей с ожирением 43,3 (39,5; 46,3) и у детей с нормальной массой тела 20,1 (15,5; 24,9) соответственно, ( $p < 0,001$ ). BMI (Body Mass Index) был так же повышен в основной группе 29 (25,9; 33,6) по сравнению с группой контроля 19,2 (16,4; 20,6), ( $p < 0,001$ ). Оценка мышечной ткани проводилось, с использованием следующих показателей: активная масса клеток (SMM), тощая масса и распределение ее по сегментам (SLM). Показатель SLM был выше у детей с ожирением 40,9 (32,5; 51,1) по сравнению с детьми с нормальной массой тела 32,3 (26,0; 42,1). Показатель SMM достоверно между группами не отличался. Водный баланс оценивался по

содержанию внутриклеточной (ICW), внеклеточной (ECW) и общей воды (TBW) организма и их соотношения (ECW/TBW). В основной группе отмечалось увеличение содержания общей воды в организме 31,8 L (25,3; 39,8) по сравнению с группой контроля 25,1 L (20,3; 32,8) и увеличение внутриклеточной воды у детей с ожирением – 19,75 L (15,53; 24,65) по сравнению с детьми с нормальной массой тела 14,2 L (10,1; 20,3), что может свидетельствовать об избыточной задержке жидкости в организме. Показатели ECW и ECW/TBW не имели статистической разницы между группами. Из показателей общего состояния организма оценивался фазовый угол тела, индекс безжировой массы тела (FFMI), индекс жировой массы тела (FMI). Данные показатели имели следующие статистические отличия, FFMI был выше у детей с ожирением 16,7 (15,7; 18,8), чем у детей с нормальной массой тела 15,2 (13,3; 15,8), ( $p = 0,003$ ). FMI увеличен у детей основной группы 12 (10,3; 15,7) в отличие от контроля 3,5 (2,6; 4,1), ( $p < 0,001$ ). Показатель фазового угла тела не имел статистических отличий.

Таблица 3.4 – Сравнительная характеристика показателей биоимпедансометрии у обследуемых групп

Показатели	Основная группа, n = 74	Контрольная группа, n = 44	p *
Общая вода, ( TBW ), L	31,8 (25,3; 39,8)	25,1 (20,3; 32,8)	0,044
Внутриклеточная вода, (ICW), L	19,75 (15,53;24,65)	14,2 (10,1; 20,3)	0,021
Внеклеточная girardin вода, (ECW), L	12,1 (9,8; 15,1)	10,1 (7,8; 12,5)	0,051
Внеклеточная вода/Общая вода (ECW/TBW)	0,381 (0,378;0,384)	0,4 (0,4; 0,4)	0,649
Белок (Protein), kg	8,6 (6,8; 10,7)	6,7 (5,4; 8,8)	0,044
Минералы (Minerals), kg	3,2 (2,4; 3,9)	2,5 (1,9; 3,3)	0,062
Абсолютное содержание жировой ткани (BFM), kg	31,8 (24,7; 40,3)	7,0 (5,6; 11,7)	< 0,001

Показатели	Основная группа, n = 74	Контрольная группа, n = 44	p*
Процентное содержание жировой ткани (PBF), %	43,3 (39,5; 46,3)	20,1 (15,5; 24,9)	< 0,001
Площадь висцерального жира (VFA)	159 (125,5; 195,9)	27,5 (22,5 38,2)	< 0,001
Индекс массы тела (BMI)	29 (25,9; 33,6)	19,2 (16,4; 20,6)	< 0,001
Тощая масса (SLM), kg	40,9 (32,5; 51,1)	32,3 (26,0; 42,1)	0,044
Скелетно-мышечная масса (SMM), kg	23,7 (18,2; 30,2)	18,3 (14,4; 24,5)	0,051
Безжировая масса тела (FFM), kg	43,4 (34,6; 54,2)	34,4 (27,7; 44,8)	0,047
Индекс безжировой массы тела (FFMI)	16,7 (15,7; 18,8)	15,2 (13,3; 15,8)	0,003
Индекс жировой массы тела (FMI)	12 (10,3; 15,7)	3,5 (2,6; 4,1)	< 0,001
Уровень базального метаболизма (BMR), kcal	1307 (1116; 1524)	1111,5 (968,5; 1337)	0,051
Клеточная масса тела (BCM), kg	28,3 (22,6; 34,9)	22,3 (17,9; 29,1)	0,051
Содержание минералов в костях (BMC), kg	2,6 (2,1; 3,1)	2,1 (1,6; 2,7)	0,054
Общая вода/безжировая масса тела, (TBW/FFM)	73,4 (73,2; 73,5)	73,3 (72,9; 73,4)	0,108
Фазовый угол тела (Whole Body Phase Angle)	5,1 (4,9; 5,6)	5,0 (4,6; 5,2)	0,299

Примечание – Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 перцентили). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

\* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

При анализе гормональных показателей крови у детей с ожирением и избыточной массой тела достоверно снижены уровни GLP -1 2 0 пг/мл (17,3; 24,0) по сравнению с контрольной группой 29,6 пг/мл (24,9; 33,0), ( $p < 0,001$ ) и уровень GLP-2 – 102,95 пг/мл (91,97; 149,15) и 506,1 пг/мл (385,5; 698,7), ( $p <$



0,001) соответственно. Уровень глюкагона и резистина так же ниже в основной группе – 174,3 пг/мл (156,2; 200,1) и 8,8 нг/мл (7,3; 26,7), по сравнению с показателями группы контроля – 223,9 (210,3; 271,9) пг/мл и 25,1 нг/мл (24,4; 25,7), соответственно. Инсулин и лептин значительно выше в группе детей с ожирением 16,1 (10,2; 33,5) и 19,0 (12,5; 25,7) соответственно по сравнению с детьми, имеющими нормальную массу тела 5,7 (5,1; 7,9), ( $p = 0,001$ ) и 4,5 (2,2; 23,7), ( $p = 0,008$ ). Достоверных отличий в уровне С-пептида и ирисина не было зарегистрировано, таблица 3.5.

Таблица 3.5 – Сравнительная характеристика показателей гормонов в крови методом ИФА у обследуемых групп

Показатели	Основная группа, n = 74	Контрольная группа, n = 44	p *
GLP-1, пг/мл	20 (17,3; 24,0)	29,6 (24,9; 33,0)	< 0,001
GLP-2, пг/мл	102,95 (91,97; 149,15)	506,1 (385,5; 698,7)	< 0,001
Инсулин, пг/мл	16,1 (10,2; 33,5)	5,7 (5,1; 7,9)	0,001
С-пептид, нг/мл	4,8 (0,2; 2,6)	3,1 (1,6; 3,7)	0,051
глюкагон, пг/мл	174,3 (156,2; 200,1)	223,9 (210,3; 271,9)	< 0,001
Ирисин, пг/мл	7,2 (6,9; 7,7)	7,3 (7,1; 7,5)	0,71
Лептин пг/мл	19,0 (12,5; 25,7)	4,5 (2,2; 23,7)	0,008
Резистин нг/мл	8,8 (7,3; 26,7)	25,1 (24,4; 25,7)	0,019

Примечание – Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

\* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### 3.2 Особенности состава микробиоты кишечника у детей с ожирением с использованием различных методов диагностики

#### 3.2.1 Исследование микробиоты кишечника детей и подростков с использованием газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС)

В проведенном исследовании у детей с ожирением и избыточной массой тела при исследовании маркеров микробиоты кишечника биотопа «Тонкая кишка» общая бактериальная нагрузка была выше 19146 кл/г $\times 10^5$  (14549; 25514), чем в группе контроля в 12278,5 кл/г $\times 10^5$  (10783,5; 14087), ( $p < 0,001$ ). В обеих группах в 100 % регистрировались только маркеры резидентных микроорганизмов. Маркеры транзиторных микроорганизмов выявлены не были. Что касается маркеров аэробных и анаэробных микроорганизмов в данном биотопе в обеих группах преобладали маркеры анаэробов в основной и контрольной группах 17548 кл/г $\times 10^5$  (13158; 22881) и 11661,5 кл/г $\times 10^5$  (10027,3; 13386), ( $p = 0,001$ ). Кроме маркеров бактерий были выявлены маркеры вирусов, которые статистически значимо регистрировались в большем количестве у пациентов основной группы 3879 кл/г $\times 10^5$  (2410; 16200), чем в группе контроля 854,5 кл/г $\times 10^5$  (653,8; 1178), ( $p < 0,001$ ). Количество маркеров микроскопических грибов не имело достоверных отличий между группами, таблица 3.6.

Таблица 3.6 – Маркеры основных представителей микробиоты кишечника биотопа «Тонкая кишка» у обследуемых групп

Маркеры основных представителей микробиоты	Основная группа, n = 74	Контрольная группа, n = 44	p *
Общая бактериальная нагрузка (кл/г $\times 10^5$ )	19146 (14549;25514)	12278,5 (10783,5; 14087)	< 0,001
Маркеры резидентных микроорганизмов (кл/г $\times 10^5$ )	19146 (14549;25456)	12241 (10783,5; 14087)	< 0,001
Маркеры резидентных микроорганизмов от ОБН (%)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	0,638
Маркеры транзиторных микроорганизмов (кл/г $\times 10^5$ )	$\leq 10^4$ (0; 0)	$\leq 10^4$ (0; 0)	0,861

Маркеры транзиторных микроорганизмов от ОБН (%)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,638
Маркеры анаэробных бактерий (кл/г×10 <sup>5</sup> )	17548 (13158;22881)	11661,5 (10027,3; 13386)	0,001
Маркеры анаэробных бактерий от ОБН (%)	92 (90; 95)	95 (93,3; 95,3)	0,131
Маркеры микроскопических грибов (кл/г×10 <sup>5</sup> )	2878 (1433; 4423)	3838 (2919,5; 5934,3)	0,093
Маркеры вирусов (кл/г×10 <sup>5</sup> )	3879 (2410; 16200)	854,5 (653,8; 1178)	< 0,001

Примечание – Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

\* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Что касается структуры маркеров основных типов (филов) составляющих микробиоту кишечника биотопа «Тонкая кишка» у детей основной группы, так и группы сравнения имелись определенные сходства, таблица 3.7. Преобладающим типом для обследуемых групп был *Fermicutes* у 75 % (73; 77) в основной группе и у 70,0 % (66; 74,5) в контрольной ( $p = 0,013$ ). *Actinobacteria* регистрировалась у 25 % (23; 27) детей с ожирением и у 29 % (24,3; 33) с нормальной массой ( $p = 0,044$ ), тип *Bacteroidia*, *Flavobacteria* регистрировался в единичных случаях в группе контроля. Тип *Proteobacteria* был представлен в структуре основных филов группы контроля у 1 % (1; 1), в основной группе практически не встречался ( $p = 0,001$ ) в соответствии с рисунком 3.3. Микробиота детей с ожирением и избыточной массой тела была менее разнообразна, чем у детей с нормальной массой тела.

Таблица 3.7 – Структура маркеров основных типов (филов), составляющих микробиоту биотопа «Тонкая кишка» у обследуемых групп

Маркеры основных типов (филов)	Основная группа, n = 74	Контрольная группа, n = 44	p *
<i>Fermicutes</i> , нагрузка (кл/г×10 <sup>5</sup> )	14563 (10673; 19785)	8640,5 (7152,5; 10434)	< 0,001
<i>Fermicutes</i> от ОБН (%)	75 (73; 77)	70,5 (66; 74,5)	0,013

<i>Actinobacteria</i> , нагрузка (кл/Г×10 <sup>5</sup> )	4672 (3817; 6737)	3539 (3304; 3662,3)	0,007
<i>Actinobacteria</i> от ОБН (%)	25 (23; 27)	28 (24,3; 33)	0,044
<i>Bacteroidia, Flavobacteria</i> , нагрузка ( кл/Г × 10 <sup>5</sup> )	≤ 10 <sup>4</sup> (0; 0)	≤ 10 <sup>4</sup> (0; 1,5)	0,51
<i>Bacteroidia, Flavobacteria</i> от ОБН (%)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1
<i>Proteobacteria</i> , нагрузка (кл/Г×10 <sup>5</sup> )	14 (0; 60)	90 (73,5; 109,3)	0,001
<i>Proteobacteria</i> от ОБН (%)	0 (0; 0)	1 (1; 1)	0,001

Примечание – Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 перцентили). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

\* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

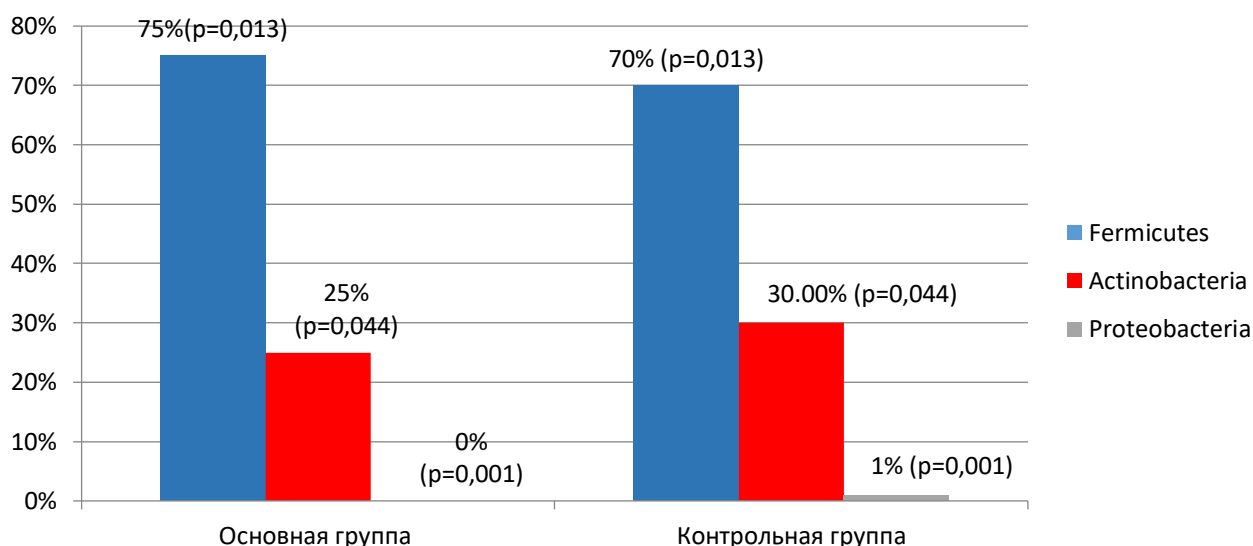


Рисунок 3.3 – Структура маркеров основных типов (филов), составляющих микробиоту биотопа «Тонкая кишка» у обследуемых групп

При оценке количественных показателей основных типов, составляющих микробиоту кишечника биотопа «Тонкая кишка», получены данные с преобладанием типа *Firmicutes* 14563 кл/Г×10<sup>5</sup> (10673; 19785) у детей с ожирением по сравнению с группой контроля 8640,5 кл/Г×10<sup>5</sup> (7152,5; 10434), ( $p < 0,001$ ). Тип *Actinobacteria* в основной группе встречался в количестве 4672 кл/Г×10<sup>5</sup> (3817; 6737), в группе контроля в 3539 кл/Г×10<sup>5</sup> (3304; 3662,3), ( $p =$

0,007). *Bacteroidia*, *Flavobacteria* в основной группе не регистрировались, а в группе контроля регистрировался в единичных случаях (0; 1,5), ( $p = 0,51$ ). *Proteobacteria* встречался в меньшем количестве  $14 \text{ кл/Г} \times 10^5$  (0; 60) в основной группе, чем в контрольной  $90 \text{ кл/Г} \times 10^5$  (73,5; 109,3) ( $p = 0,001$ ).

Маркеры отдельных родов и видов бактерий, входящих в биотоп «Тонкая кишка» представлены в соответствии с рисунком 3.4.

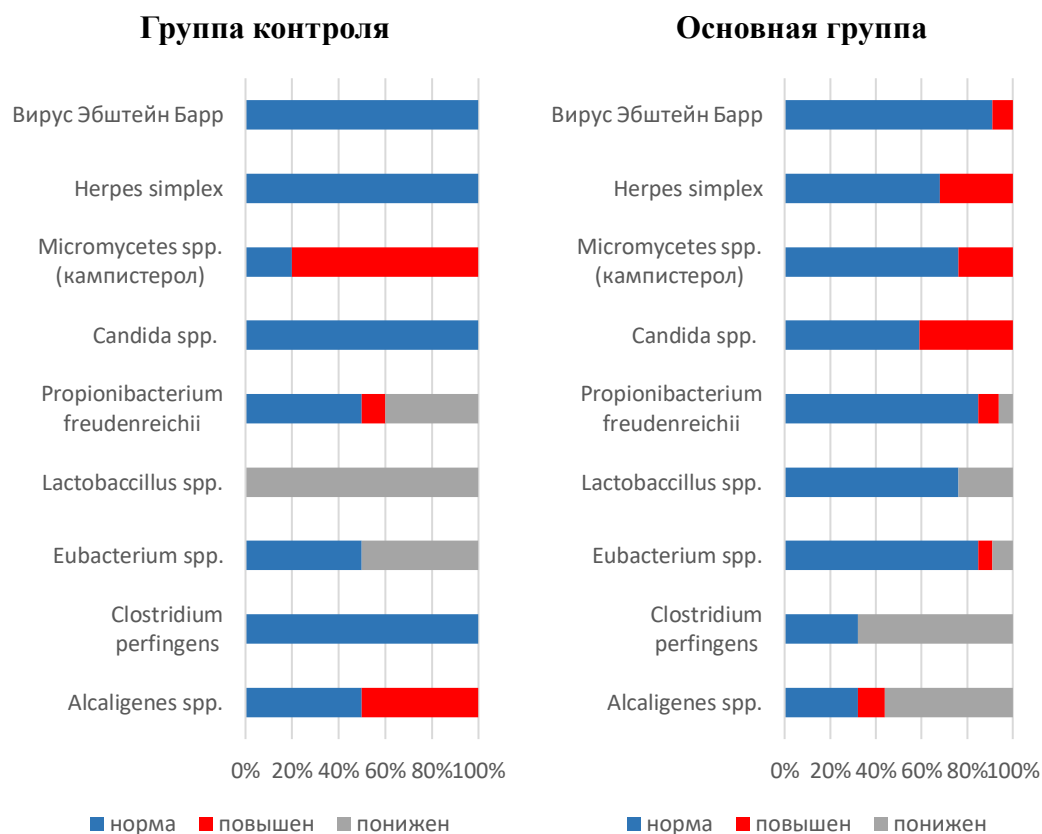


Рисунок 3.4 – Соотношение маркеров отдельных представителей микробиоты биотопа «Тонкая кишка» у детей, обследуемых групп

Выявлены статистически значимые различия в составе микробиоты у детей с ожирением по сравнению с контролем на уровне маркеров родов, таблица 3.8. Род *Alcaligenes spp.* у основной группы у 55,9 % снижен, у 11,8 % повышен, у 32,4 % в норме, ( $p = 0,003$ ). В группе контроля у половины детей *Alcaligenes spp.* в норме, а у половины повышен *Eubacterium spp.* в основной группе у 85,3 % детей в норме, у 8,8 % понижен, а у 5,9 % повышен. В группе контроля *Eubacterium spp.* у 50 % в норме, а у 50 % понижен, ( $p =$

0,011). *Lactobacillus spp.* в основной группе у 76,5 % детей в норме, у 23,5 % понижен. В группе контроля понижен у 100 % ( $p < 0,001$ ). *Prevotella spp.* снижен у обследованных обеих групп, *Eubacterium spp.* повышен у 5,9 %, понижен у 8,8 %, в норме у 85,3 % в основной группе. В группе контроля *Eubacterium spp.* снижен и в норме у половины детей, ( $p = 0,011$ ). *Candida spp.* у 41,2 % пациентов основной группы повышен, а у 58,8 % показатель в норме. У группы контроля у всех детей в норме ( $p = 0,018$ ). *Micromycetes spp.* (кампестерол) повышен у 23,5 %, в норме у 76,5 % основной группы и повышен у 80 % и в норме у 20 % контрольной группы, ( $p = 0,002$ ). Маркеры родов *Actinomyces spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactococcus spp.*, *Pseudonocardia spp.*, *Rhodococcus spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Aspergillus spp.*, *Staphylococcus* регистрировались в обеих группах, но различия статистически не значимые. Такие роды как *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Flavobacterium spp.*, *Kingella spp.*, *Actinobacter spp.* не встречались не в одной из групп.

Таблица 3.8 – Маркеры основных родов микроорганизмов, составляющих микробиоту биотопа «Тонкая кишка» у обследуемых детей

Маркеры основных родов микроорганизмов		Основная группа (%), n = 74	Контрольная группа, n = 44 чел. (%)	p*
<i>Alcaligenes spp.</i>	повышен	11,8	50	0,003
	понижен	55,9	0	
	норма	32,4	50	
<i>Eubacterium spp.</i>	повышен	5,9	0	0,011
	понижен	8,8	50	
	норма	85,3	50	
<i>Lactobacillus spp.</i>	понижен	23,5	100	< 0,001
	норма	76,5	0	
<i>Candida spp.</i>	повышен	41,2	0	0,018
	норма	58,8	100	

<i>Micromycetes spp.</i> (кампестерол)	повышен	23,5	80	0,002
	норма	76,5	20	

Примечание – Оценка качественных показателей проводилась с указанием абсолютных и относительных частот n (%).

\* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Различия уровня маркеров видов отдельных микроорганизмов представлены в таблице 3.9. *Clostridium perfringens* снижен у 67,6 %, в норме у 32,4 % детей основной группы, у всех пациентов контрольной группы в норме, ( $p < 0,001$ ). *Propionibacterium freudenreichii* повышен у 8,8 % детей, снижен у 5,9 %, в норме у 85,3 % обследованных основной группы; повышен у 10 %, снижен – 40 %, в норме у 50 % у детей контрольной группы, ( $p = 0,020$ ). *Actinomyces viscosus*, *Clostridium coccooides*, *Clostridium propionicum*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium tetani*, *Corineform CDC-group XX*, *Eggerthella lenta*, *Nocardia asteroides*, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium jensenii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans* (анаэробн), *Peptostreptococcus anaerobius*, *Prevotella ruminicola*, *Pseudomonas aeruginosa* регистрировались в обеих группах, но различия были статистически не значимыми. Такие виды как *Bacillus cereus*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides hypermegas*, *Campylobacter mucosalis*, *Clostridium difficile*, *Clostridium hystolyticum*, *Helicobacter pylori*, *Peptostreptococcus anaerobius* не встречались не в одной из групп.

Таблица 3.9 – Маркеры основных видов микроорганизмов, составляющих микробиоту биотопа «Тонкая кишка» у обследуемых детей

Маркеры основных родов микроорганизмов		Основная группа (%), n = 74	Контрольная группа (%), n = 44	p *
<i>Clostridium perfringens</i>	повышен	0	0	< 0,001
	понижен	67,6	0	
	норма	32,4	100	
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	повышен	8,8	10	0,020
	понижен	5,9	40	

	норма	85,3	50	
--	-------	------	----	--

Примечание – Оценка качественных показателей проводилась с указанием абсолютных и относительных частот n (%).

\* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Маркеры отдельных вирусов, таблица 3.10. имели статистические отличия. *Herpes simplex* повышен у 32,4 %, в норме у 67,6 % пациентов основной группы; у всех детей контрольной группы количество вируса было в норме, ( $p = 0,046$ ). Количество *вируса Эпштейн-Барр* повышено у 38,2 %, в норме у 61,8 % детей основной группы; у обследованных из контрольной группы количество вируса было в норме, ( $p = 0,021$ ).

Таблица 3.10 – Маркеры вирусов, составляющих микробиоту биотопа «Тонкая кишка» у обследуемых детей в соответствии с нормами для данной лаборатории

Маркеры основных вирусов		Основная группа (%), n = 74	Контрольная группа (%), n = 44	p*
<i>Herpes simplex</i>	повышен	32,4	0	0,046
	понижен	0	0	
	норма	67,6	100	
<i>Вирус Эпштейн-Барр</i>	повышен	38,2	0	0,02
	понижен	0	0	
	норма	61,8	100	

Примечание – Оценка качественных показателей проводилась с указанием абсолютных и относительных частот n (%).

\* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

При исследовании состава микробиоты кишечника биотопа «Просветная микробиота толстой кишки» у детей с избыточной массой тела и ожирением количество бактерий в образце (общая бактериальная нагрузка) была ниже, чем в группе контроля, таблица 3.11. В обеих группах регистрировались маркеры резидентных микроорганизмов, транзиторные микроорганизмы не выявлены. В данном биотопе у всех детей преобладали



маркеры анаэробов, однако в основной группе они регистрировались в большем количестве. Маркеры вирусов не регистрировались не в одной из групп. Маркеры микроскопических грибов у детей с ожирением снижены, по сравнению со здоровыми детьми.

Таблица 3.11 – Маркеры основных представителей микробиоты кишечника биотопа «Просветная микробиота толстой кишки» у детей с избыточной массой тела и ожирением, по сравнению со здоровыми детьми

Маркеры основных представителей микробиоты	Основная группа, n = 74	Контрольная группа, n = 44	p *
Общая бактериальная нагрузка (кл/г×10 <sup>5</sup> )	32457 (24319,5; 52388)	59766,5 (48804,8; 78909)	0,01
Маркеры резидентных микроорганизмов, нагрузка (кл/г×10 <sup>5</sup> )	32223 (23981,5; 52373)	59625 (47887; 78909)	0,01
Маркеры резидентных микроорганизмов от ОБН, (%)	100 (99; 100)	100 (99; 100)	0,546
Маркеры транзиторных микроорганизмов, нагрузка (кл/г×10 <sup>5</sup> )	120 (0; 364)	221,5 (0; 260,3)	0,884
Маркеры транзиторных микроорганизмов от ОБН, (%)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,546
Маркеры анаэробных бактерий, нагрузка, (кл/г×10 <sup>5</sup> )	30078 (22007; 47278,5)	57245,5 (43431,3; 76447,3)	0,009
Маркеры анаэробные бактерии от ОБН (%)	91 (87; 93)	95,5 (94; 97)	0,002
Маркеры микроскопических грибов (кл/г×10 <sup>5</sup> )	6143 (2148,5; 15355)	51180,5 (40447,5; 141306,3)	< 0,001
Маркеры вирусов (кл/г×10 <sup>5</sup> )	≤ 10 <sup>4</sup> (0; 0)	≤ 10 <sup>4</sup> (0; 437,8)	0,546

Примечание – Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. \* Результаты реальных считали изоп статистически profiling значимыми контроле при средняя p < 0,05.

В структуре основных типов (филов), составляющих микробиоту кишечника биотопа «Просветная микробиота толстой кишки» у детей с избыточной массой тела и ожирения преобладали *Fermicutes*, но разница между контрольной группой была не достоверной. Сниженными в основной группе были филы *Actinobacteria*, *Bacteroidia*, таблица 3.12.

Таблица 3.12 – Структура маркеров основных типов (филов), составляющих микробиоту биотопа «Просветная микробиота толстой кишки»

Маркеры основных типов (филов)	Основная группа, n = 74	Контрольная группа, n = 44	p *
<i>Fermicutes</i> , нагрузка (кл/Г×10 <sup>5</sup> )	24885 (16699,5;38909,5)	34912 (31695,8; 43108)	0,079
<i>Fermicutes</i> от ОБН (%)	72 (64; 78,5)	62,5 (55; 72)	0,019
<i>Actinobacteria</i> , нагрузка (кл/Г×10 <sup>5</sup> )	7332 (5115; 8730)	17538,5 (10501,3;22346,3)	< 0,001
<i>Actinobacteria</i> от ОБН (%)	22 (14; 26,5)	23,5 (21,8; 35,5)	0,105
<i>Bacteroidia</i> , <i>Flavobacteria</i> , нагрузка (кл/Г×10 <sup>5</sup> )	1715 (1161; 3617,5)	5575,5 (3039,3; 8984,5)	0,006
<i>Bacteroidia</i> , <i>Flavobacteria</i> от ОБН (%)	6 (3; 9,5)	8,5 (5,5; 13)	0,173
<i>Proteobacteria</i> , нагрузка (кл/Г×10 <sup>5</sup> )	18 (0; 102)	62 (39,3; 173,8)	0,079
<i>Proteobacteria</i> от ОБН (%)	0 (0; 0)	0 (0; 0,25)	0,819

Примечание – Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

\* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Преобладающим типом для двух групп был *Fermicutes* у 72 % (64; 78,5) детей основной группы и у 62,5 % (55; 72) контрольной, ( $p = 0,019$ ); *Actinobacteria* регистрировались у 22 % (14; 26,5) детей с ожирением и у 23,5 % (21,8; 35,5) здоровых детей, ( $p = 0,105$ ). Тип *Bacteroidia*, *Flavobacteria* регистрировался у 6 % (3; 9,5) в основной группе и у 8,5 % (5,5; 13) в группе контроля, не был достоверным. Тип *Proteobacteria* представлен в единичных

случаях в структуре основных филов у детей группы контроля 0,5 % (0; 0,25), в основной группе в биотопе «Просветная микробиота толстой кишки» не встречался в соответствии с рисунком 3.5.

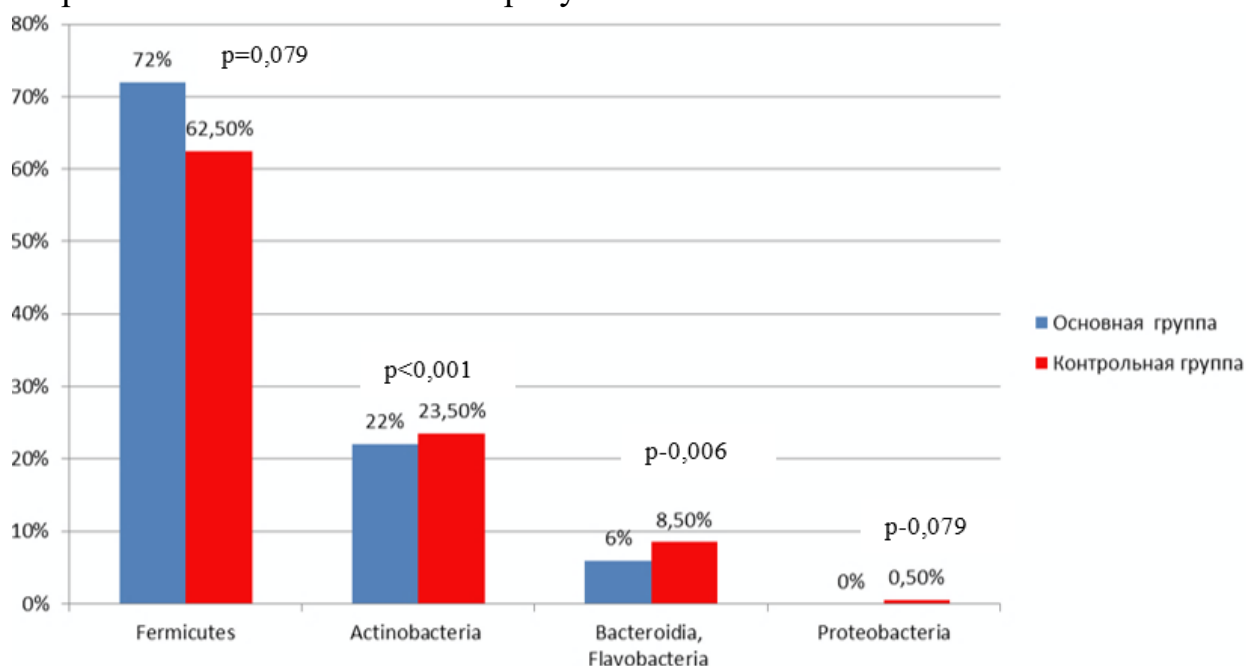


Рисунок 3.5 – Структура маркеров основных типов (филов), составляющих микробиоту биотопа «Просветная микробиота толстой кишки» у обследуемых групп

При оценке количественных показателей маркеров основных типов, составляющих микробиоту кишечника биотопа «Просветная микробиота толстой кишки» у детей сравниваемых групп преобладающим типом был *Firmicutes*, представлен в большем количестве в группе детей с избыточной массой тела и ожирением  $24885 \text{ кл/г} \times 10^5$  (16699,5; 38909,5) и группе контроля  $34912 \text{ кл/г} \times 10^5$  (31695,8; 43108), но разница недостоверная, ( $p = 0,079$ ). Тип *Actinobacteria* в основной группе  $7332 \text{ кл/г} \times 10^5$  (5115; 8730), в группе контроля  $17538,5 \text{ кл/г} \times 10^5$  (10501,3; 22346,3), ( $p < 0,001$ ). *Bacteroidia, Flavobacteria* в основной группе регистрировались в  $1715 \text{ кл/г} \times 10^5$  (1161; 3617,5); в группе контроля  $5575,5 \text{ кл/г} \times 10^5$  (3039,3; 8984,5), ( $p = 0,006$ ). *Proteobacteria*  $18 \text{ кл/г} \times 10^5$  (0; 102) – основная группа; группа контроля  $62 \text{ кл/г} \times 10^5$  (39,3; 173,8). На уровне маркеров родов, входящих в биотоп «Просветная микробиота толстой

кишки» были выявлены изменения и представлены в виде количественных показателей, таблица 3.13.

Таблица 3.13 – Сравнительная характеристика маркеров отдельных родов, входящих в состав биотопа «Просветная микробиота толстой кишки» у обследуемых групп

Маркер основных микроорганизмов	Основная группа, n = 74 (кл/Г×10 <sup>5</sup> )	Контрольная группа, n = 44 (кл/Г×10 <sup>5</sup> )	p *
<i>Bifidobacterium spp.</i>	658 (13; 303)	1843,5 (346; 10189)	0,01
<i>Butyrivibrio spp.</i>	561 (0; 2077)	1696,5 (364; 5149)	0,02
<i>Eubacterium spp.</i>	3933 (0; 10413)	11285 (1012; 30370)	0,002
<i>Prevotella spp.</i>	0 (0; 5114)	2191 (0; 5676)	0,01
<i>Aspergillus spp.</i>	2510 (539; 6344)	13896 (3727; 22766)	0,00002
<i>Micromycetes spp.</i> (кампестерол)	478 (0; 9688)	7362,5 (480; 66227)	0,001
<i>Micromycetes spp.</i> (ситостерол)	2189 (0; 93601)	29921,5 (2894; 218136)	0,001

Примечание – Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

\* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Количество бактерий маркеров рода *Bifidobacterium spp.* у основной группы ниже 658 кл/Г×10<sup>5</sup> (13; 3031), чем у контрольной 1843,5 кл/Г×10<sup>5</sup> (346;10189), ( $p = 0,014249$ ). Количество бактерий маркеров рода *Butyrivibrio spp.* у основной группы ниже 561 (0; 2077), (кл/Г×10<sup>5</sup>), чем у контрольной 1696,5 (364; 5149), (кл/Г×10<sup>5</sup>), ( $p = 0,027993$ ). Количество бактерий маркеров рода *Eubacterium spp.* у основной группы ниже 3933 (0; 10413), (кл/Г×10<sup>5</sup>), чем у контрольной 11285 (1012; 30370), (кл/Г×10<sup>5</sup>), ( $p = 0,002037$ ). Количество маркеров бактерий рода *Prevotella spp.* у основной группы снижены 0 (0; 5114) (кл/Г×10<sup>5</sup>) по сравнению с контрольной 2191 (0; 5676), (кл/Г×10<sup>5</sup>), ( $p = 0,01266$ ).

Количество бактерий маркеров рода *Aspergillus spp.* у основной группы ниже 2510 (539; 6344) (кл/Г×10<sup>5</sup>), чем у контрольной 13896 (3727; 22766)

(кл/г×10<sup>5</sup>), (p = 0,000029). Количество маркеров бактерий рода *Micromyces spp.* (кампестерол) у основной группы ниже 478 (0; 9688) (кл/г×10<sup>5</sup>), чем у контрольной 7362,5 (480; 66227), (кл/г×10<sup>5</sup>), (p = 0,001139). Количество маркеров бактерий рода *Micromyces spp.* (ситостерол) у основной группы был ниже 2189 (0; 93601) (кл/г×10<sup>5</sup>), чем у контрольной 29921,5 (2894; 218136) (кл/г×10<sup>5</sup>), (p = 0,001139). Маркеры родов *Acinetobacter spp.*, *Actinomyces spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Rhodococcus spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptomyces spp.*, *Nocardia spp.*, *Pseudonocardia spp.*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.* регистрировались в обеих группах, но различия были статистически не значимыми. Маркеры бактерий родов *Enterococcus spp. сем. Enterobacteriaceae* (*E. coli* и пр.) не встречались в обеих группах в соответствии с рисунком 3.6.

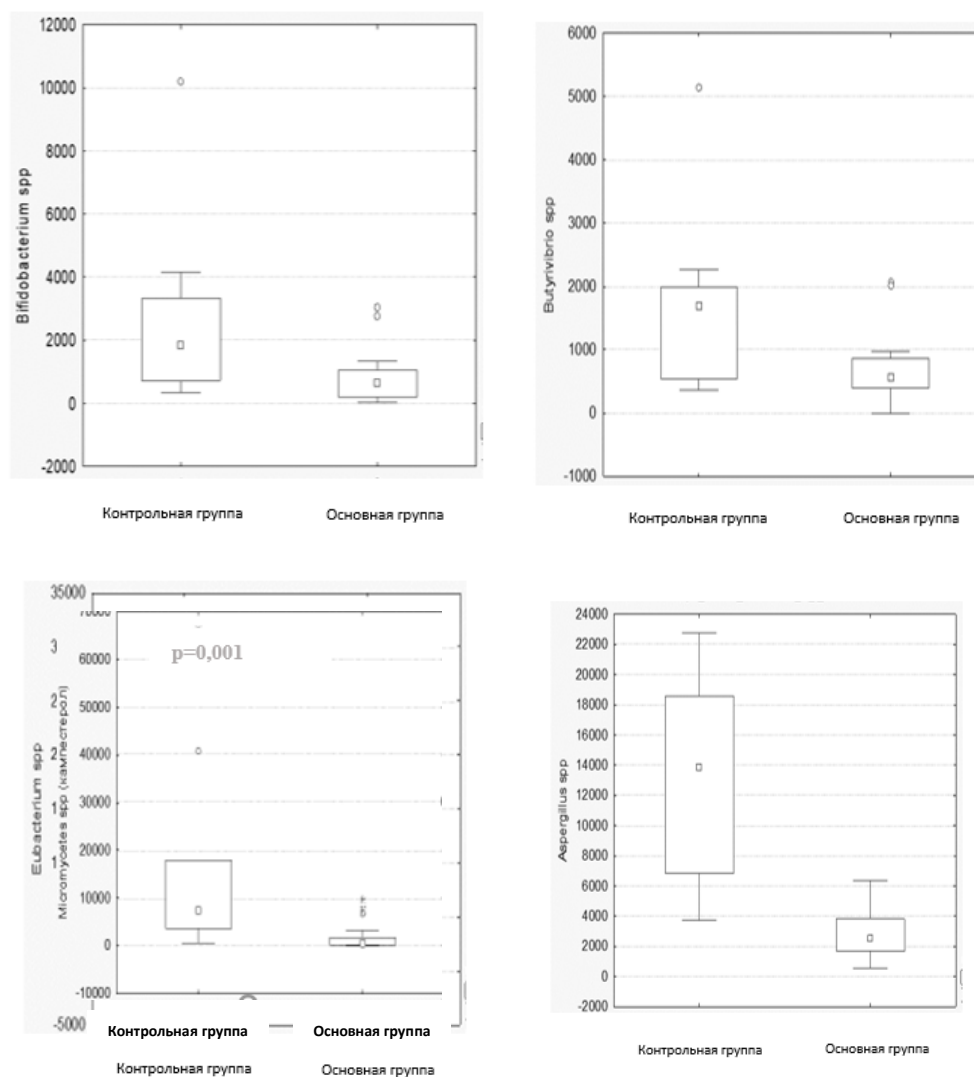


Рисунок 3.6 – Сравнительная характеристика маркеров отдельных родов, входящих в состав биотопа «Просветная микробиота толстой кишки» у обследуемых групп

На уровне маркеров бактерий видов были выявлены следующие различия, представленные в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Сравнительная характеристика маркеров отдельных видов, входящих в состав биотопа «Просветная микробиота толстой кишки» у обследуемых групп

Маркеры основных микроорганизмов	Основная группа, (кл/г×10 <sup>5</sup> )	Контрольная группа, (кл/г×10 <sup>5</sup> )	p *
<i>Bacillus cereus</i>	73 (0; 441)	301 (0; 850)	0,006

<i>Bacillus megaterium</i>	0 (0; 1226)	996 (0; 4700)	0,003
<i>Bacteroides fragilis</i>	617 (150; 2027)	1437 (531; 3911)	0,01
<i>Clostridium difficile</i>	301 (0; 1049)	1017 (0; 3253)	0,02
<i>Clostridium ramosum</i>	0(0;2358)	1162,5 (75; 3896)	0,003
<i>Eggerthella lenta</i>	726 (0; 4444)	2316,5 (607; 8364)	0,004
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	0 (0; 1617)	906 (0; 1523)	0,04
<i>Propionibacterium jensenii</i>	1647 (215; 3470)	4617,5 (1712; 19375)	0,0001
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0 (0; 564)	288 (0; 4944)	0,031

Примечание – Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

\* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

*Bacillus cereus* снижен у детей с ожирением и избыточной массой тела 73 (0; 441) (кл/г×10<sup>5</sup>), чем у здоровых детей 301 (0; 850), (кл/г×10<sup>5</sup>), ( $p = 0,006841$ ). *Bacillus megaterium* повышен у пациентов основной группы 996 (0; 4700), (кл/г×10<sup>5</sup>), по сравнению с контрольной группой 0 (0; 1226), (кл/г×10<sup>5</sup>), ( $p = 0,003096$ ). *Bacteroides fragilis* снижен у пациентов основной группы 617 (150; 2027), по сравнению с контролем 1437 (531; 3911), (кл/г×10<sup>5</sup>), ( $p = 0,01266$ ). *Clostridium difficile* был ниже у пациентов основной группы 301 (0; 1049), (кл/г×10<sup>5</sup>), по сравнению с контролем 1017 (0; 3253), (кл/г×10<sup>5</sup>), ( $p = 0,025114$ ). *Clostridium ramosum* снижен у пациентов основной группы 0 (0; 2358), (кл/г×10<sup>5</sup>), по сравнению с контролем 1162,5 (75; 3896), (кл/г×10<sup>5</sup>), ( $p = 0,003548$ ). *Eggerthella lenta* был ниже у пациентов основной группы 726 (0; 4444), (кл/г×10<sup>5</sup>), по сравнению с контролем 2316,5 (607; 8364) (кл/г×10<sup>5</sup>), ( $p = 0,004059$ ). *Propionibacterium freudenreichii* снижен у пациентов основной группы 0 (0; 1617), (кл/г×10<sup>5</sup>), по сравнению с контролем 906 (0; 1523), (кл/г×10<sup>5</sup>), ( $p = 0,042523$ ). *Propionibacterium jensenii* снижен у пациентов основной группы 1647 (215; 3470), (кл/г×10<sup>5</sup>), по сравнению с контролем 4617,5 (1712; 19375), (кл/г×10<sup>5</sup>), ( $p = 0,000101$ ). *Staphylococcus epidermidis* был ниже у пациентов основной

группы 0 (0; 564), (кл/г×10<sup>5</sup>), по сравнению с контролем 288 (0; 4944), (кл/г×10<sup>5</sup>), (p = 0,031151). *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides hypermegas*, *Clostridium coccoides*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium propionicum*, *Clostridium tetani*, *Fusobacterium/Haemophilus*, *Nocardia asteroides*, *Peptostreptococcus anaerobius* 18623, *Prevotella ruminicola*, *Streptococcus mutans* (анаэробные), *Corineform CDC-group XX* регистрировались в обеих группах, но различия были статистически не значимыми. Маркеры видов *Helicobacter pylori*, *Peptostreptococcus anaerobius* 17642, *Stenotrophomonas maltophilia* не регистрировались ни в одной из групп в соответствии с рисунком 3.7.



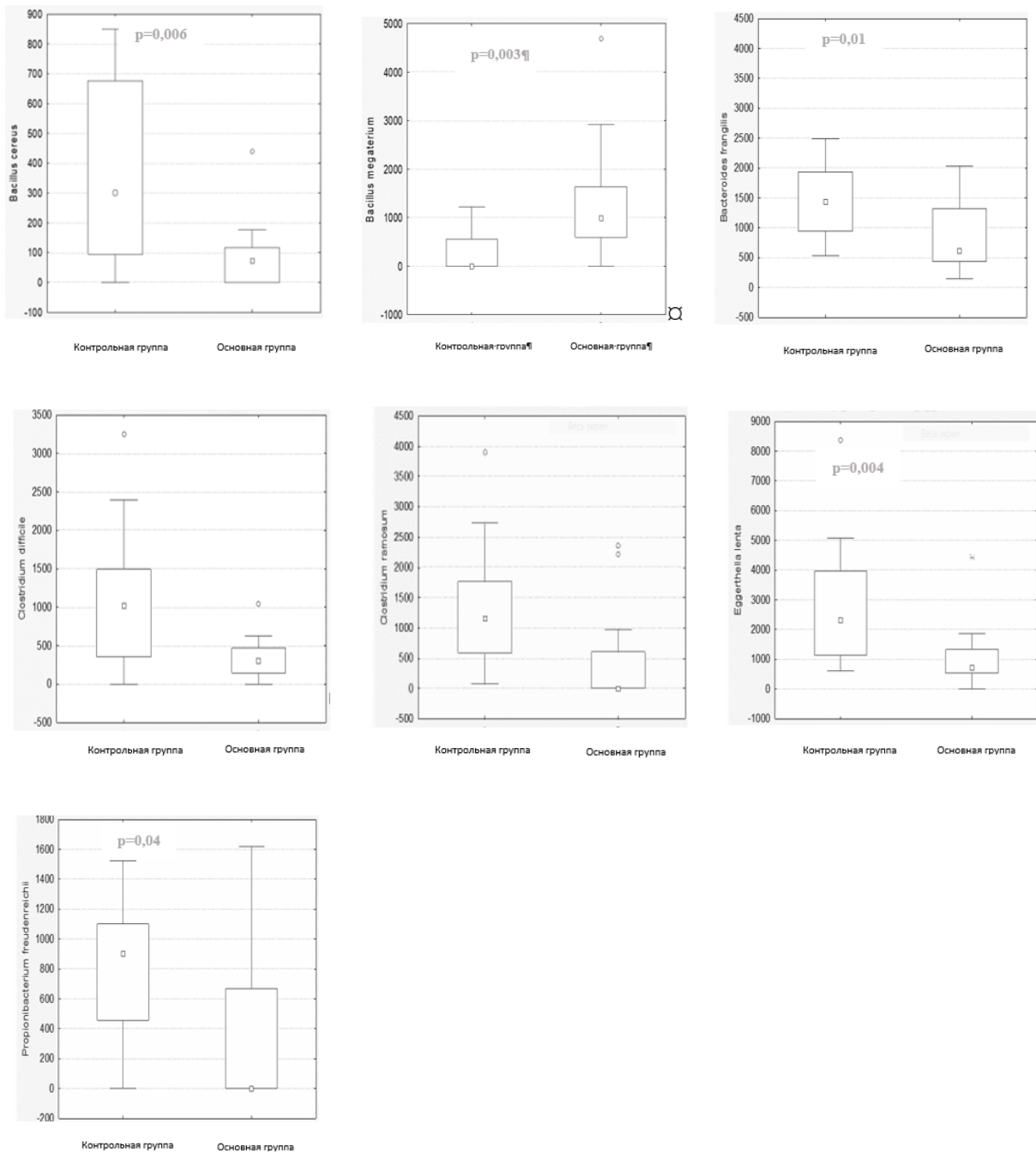


Рисунок 3.7 – Сравнительная характеристика маркеров отдельных видов, входящих в состав биотопа «Просветная микробиота толстой кишки» у обследуемых групп

Маркеры вирусов *Эбштейн-Барр*, цитомегаловируса не встречались не в одной из групп. Маркеры вируса *Herpes simplex* встречались в обеих группах, однако разница была не достоверной, таблица 3.15.

Таблица 3.15 – Маркеры вирусов, составляющих микробиоту биотопа «Просветная микробиота толстой кишки» у обследуемых детей

Маркеры основных микроорганизмов	Основная группа, (кл/г×10 <sup>5</sup> ) n = 74	Контрольная группа, (кл/г×10 <sup>5</sup> ) n = 44	p *
<i>Herpes simplex</i> **	0 (0; 561)	0 (0; 2012)	0,281
<i>Вирус Эпитейна-Барр</i> **	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1
<i>Цитомегаловирус</i> **	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1

Примечание – Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

\* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

\*\* Особенности состава микробиоты кишечника у детей с избыточной массой тела и ожирением при исследовании с использованием методом 16S рНК секвенирования.

### 3.2.2 Анализ микробиоты кишечника обследуемых детей с использованием 16 s РНК секвенирования

Для сравнения результатов исследования микробиоты методом масс-спектрометрии проведено исследование микробиоты методом 16S рНК секвенирования, которое является «золотым стандартом». Для детальной оценки состава микробиоты кишечника были определены таксоны, которые встречаются более чем в 10 % образцов и составляют не менее 0,01 % от состава микробиома в каждом образце. Для оценки различий в составе кишечной микробиоты между исследуемыми группами сопоставлены представленности ОТЕ на различных таксономических уровнях от типа до рода. На уровне типов в микробиоме кишечника у детей обеих групп представленности бактерий типа *Firmicutes* были сопоставимы и не отличались. У детей с ожирением отмечалось снижение типа *Bacteroidota* и повышение типа *Actinobacteriota* и *Euryarchaeota* в соответствии с таблицей 3.16 и с рисунками 3.8 и 3.9.

Таблица 3.16 – Различия в составе кишечной микробиоты на уровне типов

Типы	Основная группа, (%)	Контрольная группа, (%)	p *
<i>Firmicutes</i>	51,3 [40,5 : 69]	50,7 [37,8 : 66,3]**	<0,645
<i>Bacteroidota</i>	17,2 [11,5 : 21,8]	32,1 [19,6 : 35,7]**	<0,001
<i>Actinobacteriota</i>	20,8 [6,33 : 31,5]	6,93 [5,2 : 8,5]**	<0,002
<i>Euryarchaeota</i>	0,01 [0 : 0,3]	0 [0 : 0]**	<0,011

Примечание – \* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

\*\* Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

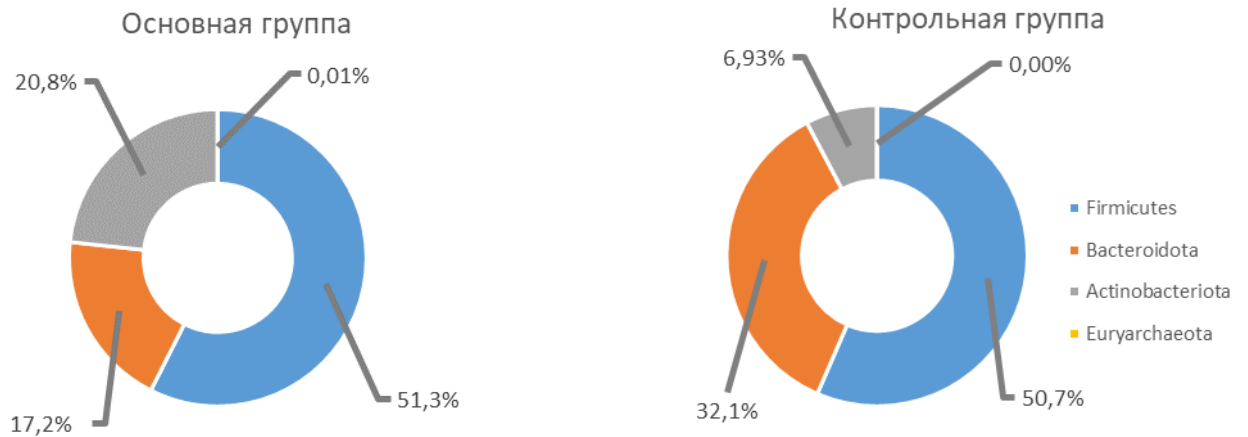


Рисунок 3.8 – Структура основных филов (типов) микробиоты кишечника, исследуемых методом 16 s РНК секвенирования у обследуемых групп

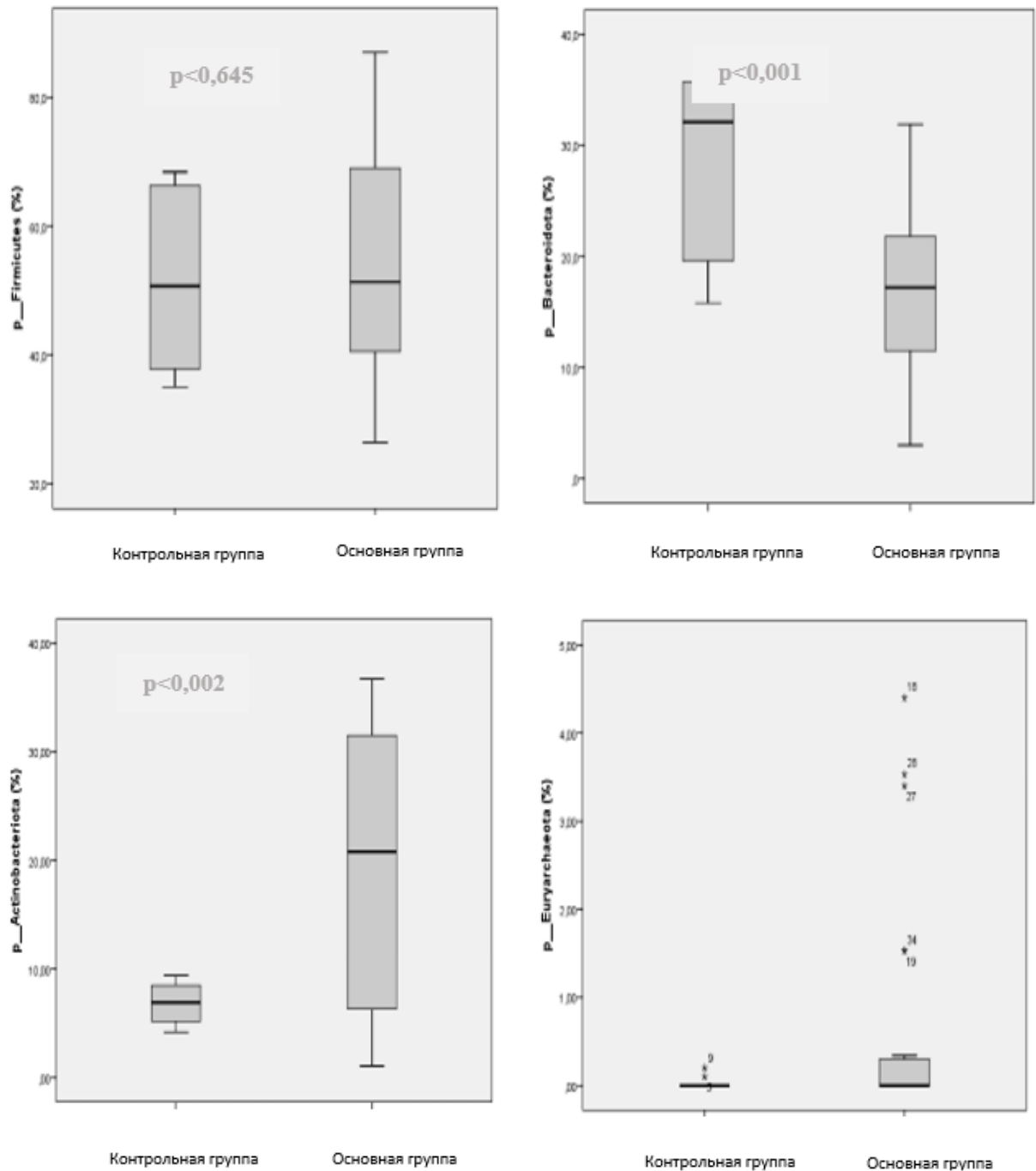


Рисунок 3.9 – Основные типы микробиоты кишечника, полученные методом 16 s -РНК секвенирования у обследуемых групп

На уровне классов в микробиоте кишечника значимо в основной группе были в большей степени представлены *Bacilli* и *Actinobacteria*, *Methanobacteria* по сравнению с контрольной группой. Класс *Bacteroidates* преобладал у детей с нормальной массой по сравнению с детьми

с ожирением и избыточной массой тела в соответствии с таблицей 3.17 и рисунком 3.10.

Таблица 3.17 – Различия в составе кишечной микробиоты на уровне классов

Класс	Основная группа, (%)	Контрольная группа, (%)	p *
<i>Bacilli</i>	4,2 [1,5 : 9,3]	1,56 [0,89 : 2,13] * *	< 0,003
<i>Bacteroidates</i>	17,2 [11,5 : 21,8]	32,1 [19,6 : 35,7] * *	< 0,001
<i>Actinobacteria</i>	19,13 [4,7 : 23,13]	5,5 [4,34 : 6,81] * *	< 0,008
<i>Methanobacteria</i>	0,01 [0 : 0,3]	0 [0 : 0] * *	< 0,003

Примечание – \*Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

\*\* Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

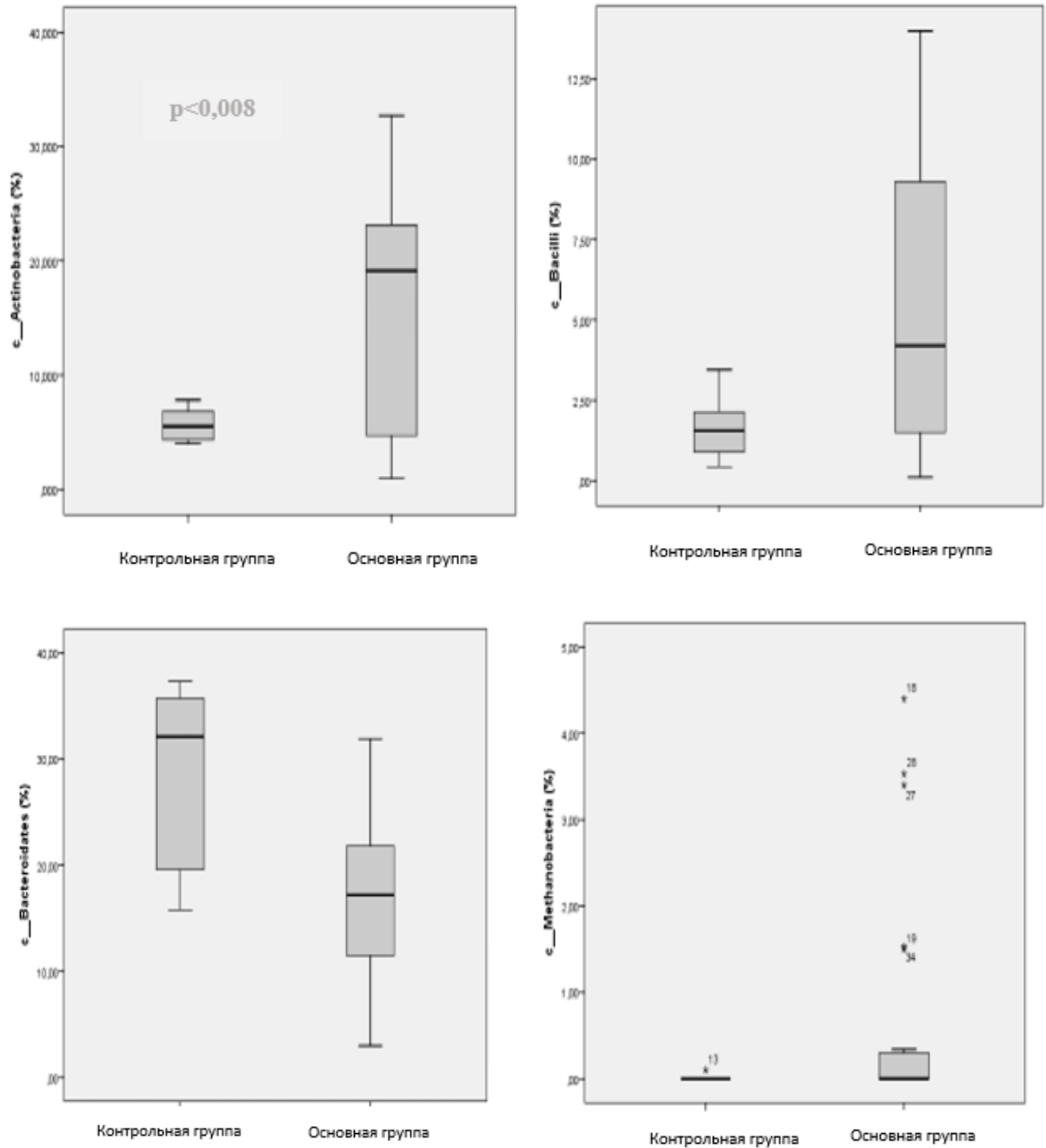


Рисунок 3.10 – Основные классы микробиоты кишечника, полученные методом 16 s -РНК секвенирования у обследуемых групп

На уровне порядка в микробиоте кишечника у детей с ожирением и избыточной массой тела преобладали *Bifidobacteriales*, *Coriobacteriales*, *Methanobacteriales* по сравнению с детьми с нормальной массой тела. Такие порядки бактерий как *Oscillospirales*, *Staphylococcales*, *Bacteroidales*, *Burkholderiales* были ниже, чем в группе контроля в соответствии с таблицей 3.18 и рисунком 3.11.

Таблица 3.18 – Различия в составе кишечной микробиоты на уровне порядка

Порядок	Основная группа, (%)	Контрольная группа, (%)	p *
<i>Oscillospirales</i>	17,3 [15,1 : 28,8]	36,3 [25,5 : 43]** *	< 0,001
<i>Staphylococcales</i>	0 [0 : 0]	0,1 [0 : 0,2]**	< 0,017
<i>Lactobacillales</i>	0,3 [0,2 : 1,3]	0,2 [0 : 0,3]**	< 0,015
<i>Bacteroidales</i>	17,2 [11,5 : 21,8]	32,1 [19,6 : 35,7]**	< 0,001
<i>Coriobacteriales</i>	2 [0,8 : 7,6]	0,5 [0,3 : 0,6]**	< 0,001
<i>Bifidobacteriales</i>	19,13 [4,7 : 23,1]	5,43 [4 : 6,2]**	< 0,007
<i>Burkholderiales</i>	0,1 [0 : 0,2]	0,2 [0,1 : 0,2]**	< 0,015
<i>Methanobacteriales</i>	0,01 [0 : 0,3]	0 [0 : 0]**	< 0,001

Примечание – \* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

\*\* Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 перцентили). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

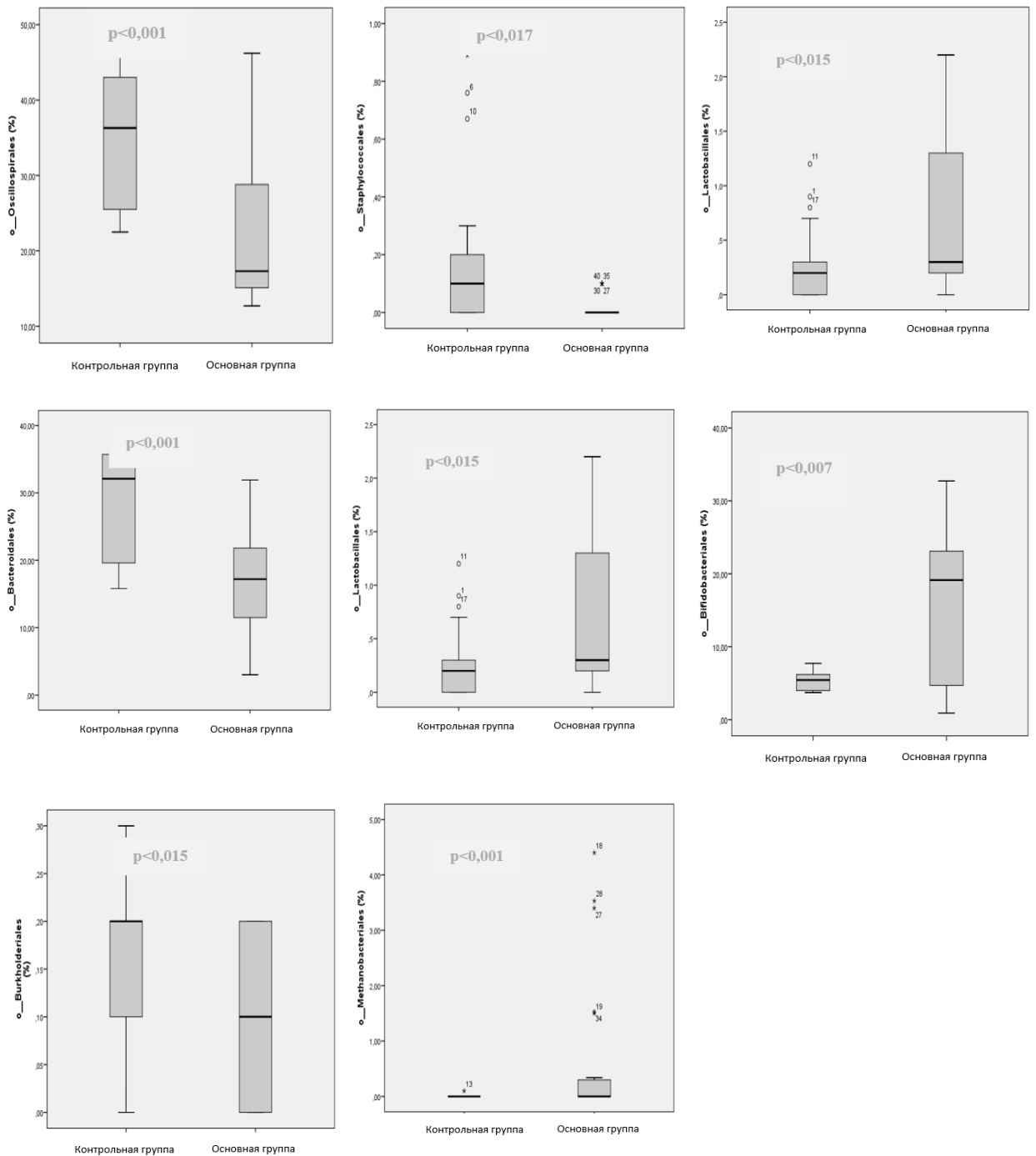


Рисунок 3.11 – Основные порядки микробиоты кишечника, полученные методом 16 s -РНК секвенирования у обследуемых групп

На уровне семейств у детей основной группы были повышены *Bifidobacteriaceae*, *Peptostreptococcales-Tissierellales*, *Peptostreptococcaceae*, *Coriobacteriaceae*, *Muribaculaceae* по сравнению с контрольной группой. В меньшем количестве представлены такие семейства как *Ruminococcaceae*, *Oscillospiraceae*, *Selenomonadaceae*, *Bacteroidaceae* *Rikenellaceae*, *Tannerellaceae*,



*Barnesiellaceae*, *Sutterellaceae* по сравнению с контрольной группой в соответствии с таблицей 3.19 и рисунком 3.12.

Таблица 3.19 – Различия в составе кишечной микробиоты на уровне семейства

Семейства	Основная группа, (%)	Контрольная группа, (%)	p *
<i>Ruminococcaceae</i>	10 [7,8 : 12]	23,12 [18,24 : 31,9] **	< 0,001
<i>Oscillospiraceae</i>	3,5 [1,5 : 5,2]	33,3 [22,7 : 41,17] **	< 0,001
<i>Peptostreptococcales-Tissierellales</i>	0,4 [0 : 0,6]	0 [0 : 0,5] **	0,019
<i>Peptostreptococcaceae</i>	0,1 [0 : 0,3]	0 [0 : 0,1] **	0,013
<i>Selenomonadaceae</i>	0 [0 : 2]	3 [0 : 4,02] **	0,016
<i>Bifidobacteriaceae</i>	19,13 [4,7 : 23,1]	5,43 [4 : 6,2] **	0,007
<i>Coriobacteriaceae</i>	1,4 [0,6 : 6,2]	0,3 [0,2 : 0,32] **	< 0,001
<i>Bacteroidaceae</i>	9,6 [8 : 12]	21,5 [9,9 : 24,2] **	0,006
<i>Rikenellaceae</i>	0,9 [0,7 : 2,6]	6,7 [5,2 : 7,5] **	< 0,001
<i>Tannerellaceae</i>	0,2 [0,1 : 1,3]	1,5 [1,2 : 1,7] **	< 0,001
<i>Barnesiellaceae</i>	0 [0 : 0,1]	1,2 [0,8 : 1,4] **	< 0,001
<i>Muribaculaceae</i>	0,1 [0 : 0,3]	0 [0 : 0] **	< 0,011
<i>Sutterellaceae</i>	0,1 [0 : 0,2]	0,2 [0,1 : 0,2] **	0,015
<i>Methanobacteriaceae</i>	0,01 [0 : 0,3]	0 [0 : 0] **	0,003

Примечание – \* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

\*\* Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

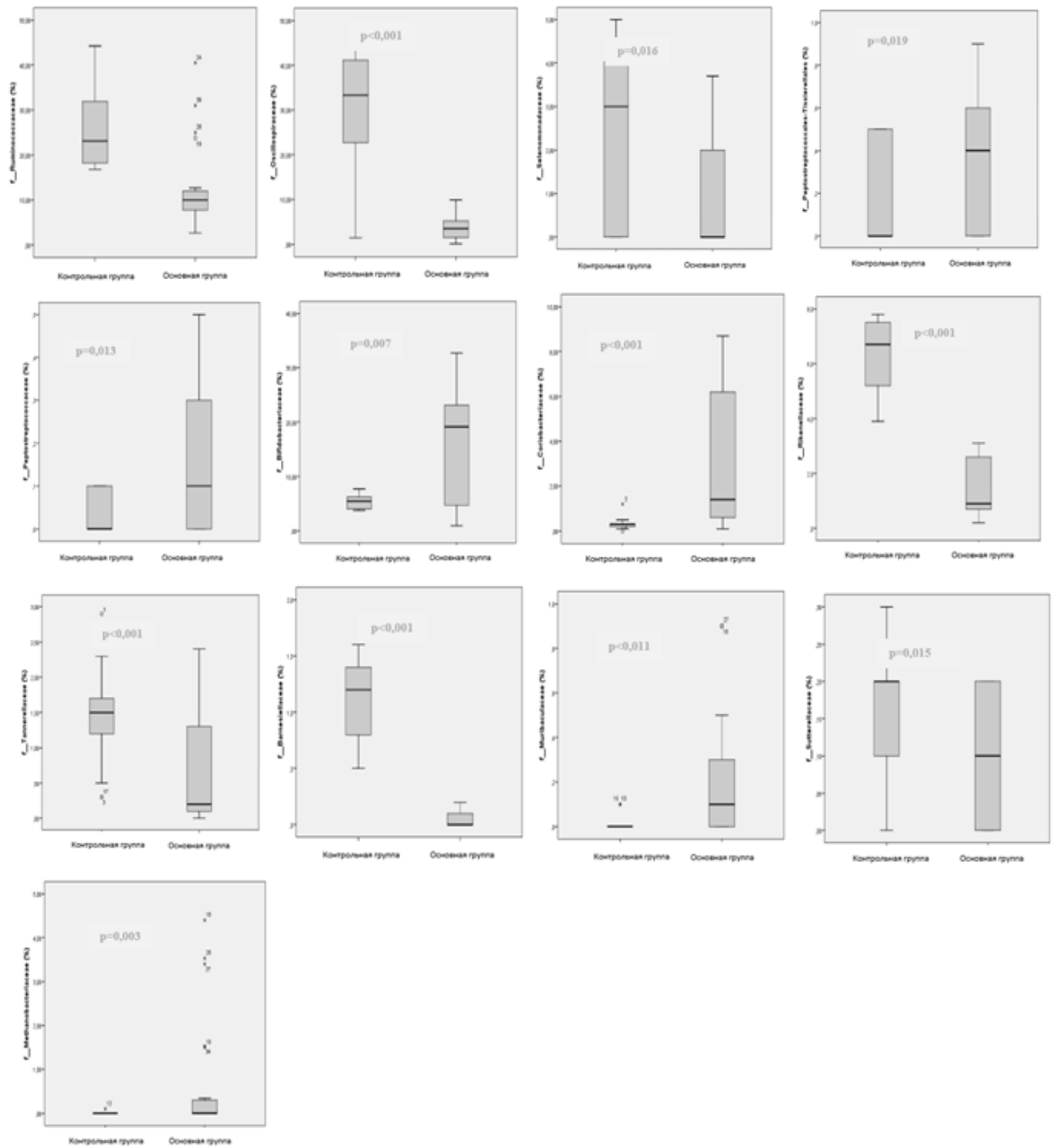


Рисунок 3.12 – Основные семейства микробиоты кишечника, полученные методом 16s-РНК секвенирования у обследуемых групп

На уровне родов у детей с избыточной массой тела и ожирением повышены бактерий: *Bifidobacterium*, *Ruminococcaceae*, *Agathobacter*, *Dorea*, *Blautia*, *Lachnoclostridium*, *Roseburia*, *Collinsella*, *Muribaculaceae*, по сравнению с детьми с нормальной массой тела. Отмечалось значимое снижение у основной группы следующих родов бактерий: *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Ruminococcus*, *Eisenbergiella*, *Bacteroides*, *Alistipes*,

*Parabacteroides*, *Enterobacteriaceae*, *Barnesiella* в соответствии с таблицей 3.20 и рисунками 3.13 и 3.14.

Таблица 3.20 – Различия в составе кишечной микробиоты на уровне родов

Род	Основная группа, (%)	Контрольная группа, (%)	p *
<i>Faecalibacterium</i>	6,7 [4,5 : 8]	13,3 [11 : 18,76] **	< 0,001
<i>Subdoligranulum</i>	1,9 [1,6 : 2,6]	10,92 [3 : 11,7] **	< 0,001
<i>Ruminococcaceae</i>	0,3 [0,1 : 0,5]	0,1 [0 : 0,3] **	0,016
<i>Ruminococcus</i>	0,1 [0 : 0,4]	0,5 [0,3 : 0,7] **	0,001
<i>Agathobacter</i>	1,7 [0,7 : 3,4]	0,5 [0,1 : 1] **	0,001
<i>Dorea</i>	1 [0,6 : 2,6]	0,3 [0,2 : 0,7] **	< 0,001
<i>Blautia</i>	1 [0,3 : 2,8]	0,7 [0,2 : 0,8] **	0,016
<i>Lachnoclostridium</i>	0,1 [0 : 0,7]	0 [0 : 0] **	0,012
<i>Roseburia</i>	0,8 [0,2 : 1,3]	0,2 [0,2 : 0,3] **	0,012
<i>Eisenbergiella</i>	0 [0 : 0]	0,4 [0 : 0,6] **	< 0,001
<i>Bifidobacterium</i>	19,13 [4,7 : 23,1]	5,43 [4 : 6,2] **	0,007
<i>Collinsella</i>	1,4 [0,6 : 6,2]	0,3 [0,2 : 0,32] **	< 0,001
<i>Bacteroides</i>	9,6 [8 : 12]	21,5 [9,9 : 24,2] **	0,006
<i>Alistipes</i>	0,9 [0,7 : 2,6]	6,7 [5,2 : 7,5] **	< 0,001
<i>Parabacteroides</i>	0,2 [0,1 : 1,3]	1,5 [1,2 : 1,7] **	0,001
<i>Barnesiella</i>	0 [0 : 0,1]	1,2 [0,8 : 1,4] **	< 0,001
<i>Muribaculaceae</i>	0,1 [0 : 0,3]	0 [0 : 0] **	0,011
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,1 [0 : 0,2]	0,2 [0,1 : 0,2] **	0,015

Примечание – \* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

\*\* Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

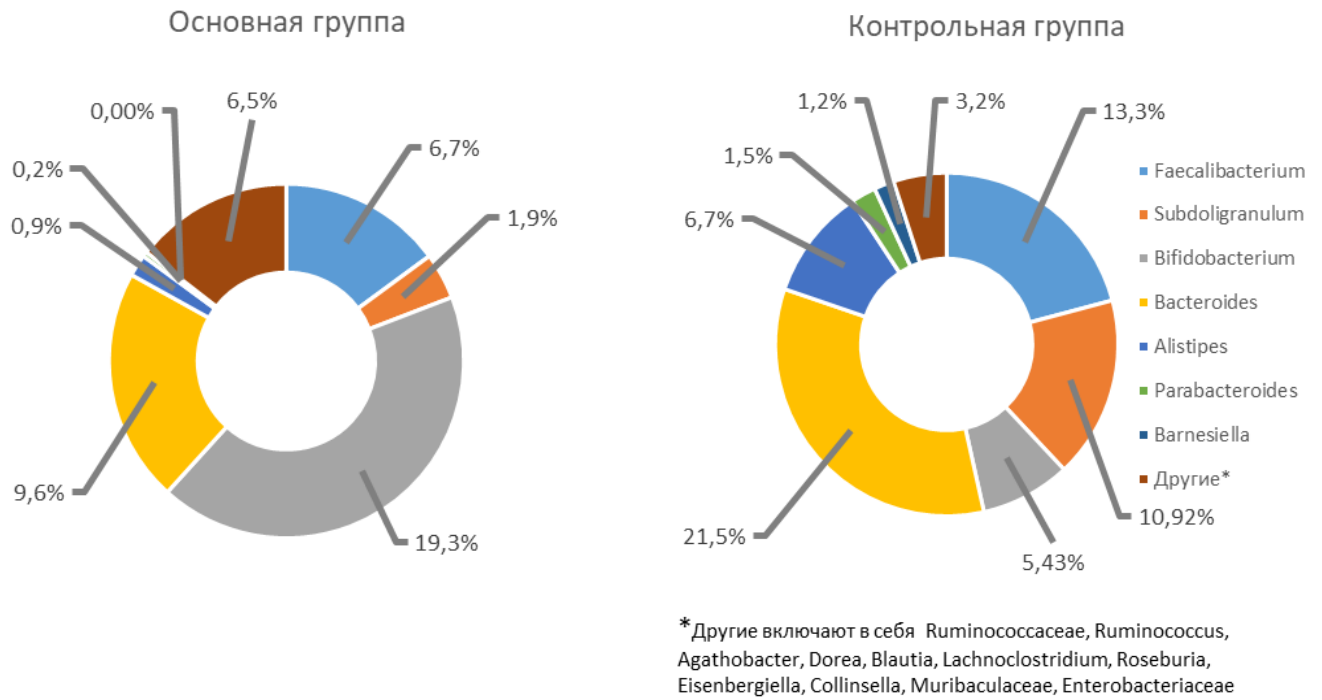


Рисунок 3.13 – Структура основных родов микробиоты кишечника, исследуемых методом 16 s РНК секвенирования у обследуемых групп

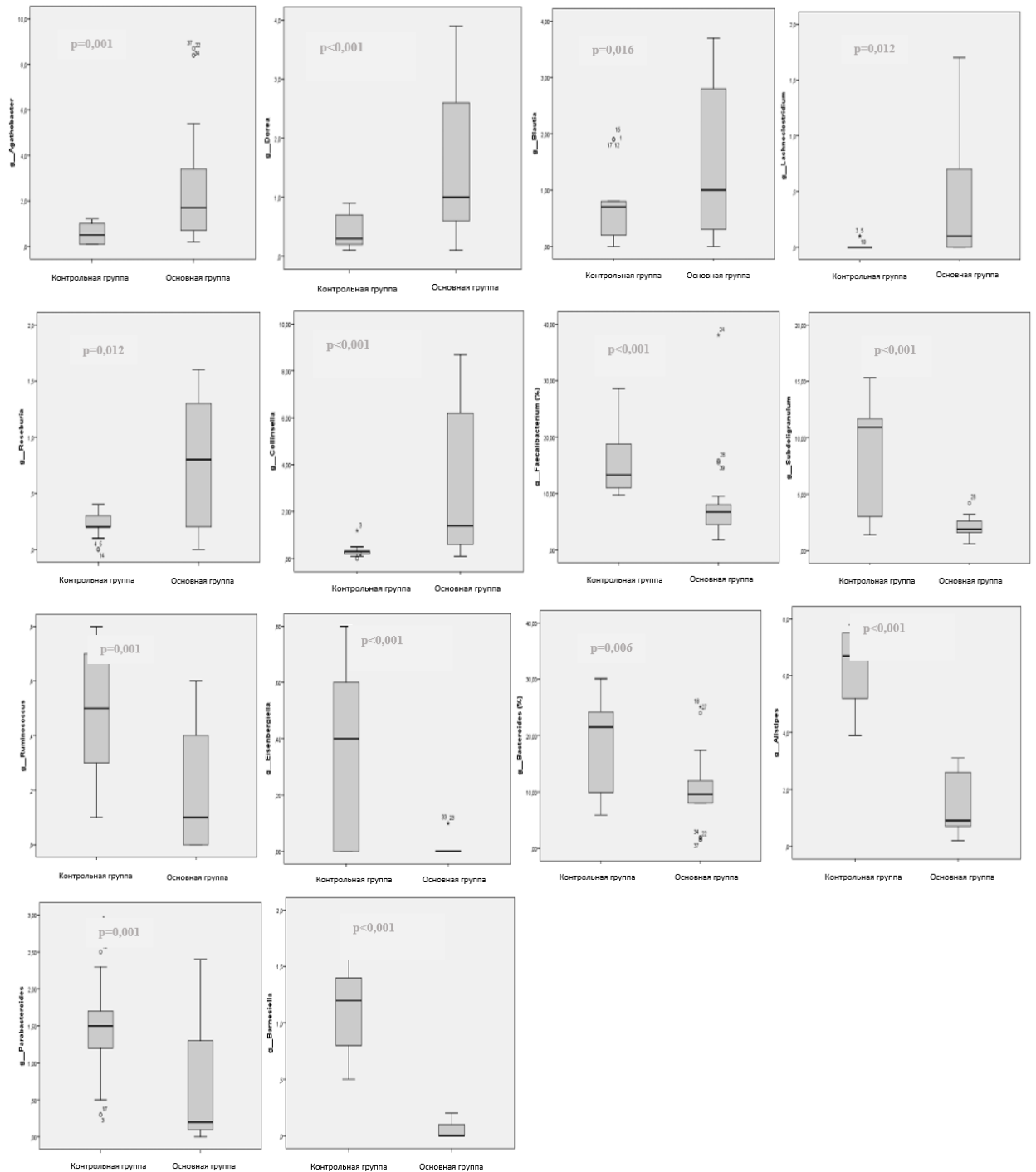


Рисунок 3.14 – Основные роды микробиоты кишечника, полученные методом 16s-РНК секвенирования у обследуемых групп

На уровне видов в составе микробиоты кишечника у детей основной группы преобладали в отличие от контрольной группы: *Bifidobacterium*, *Agathobacter*, *Dorea*, *Blautia*, *Lachnoclostridium*, *Roseburia*, *Holdemanella*, *Collinsella*, были снижены: *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Bacteroides\_vulgatus*, *Bacteroides*, *Bacteroides\_massiliensis*, *Bacteroides\_eggerthii*,

*Alistipes*, *Parabacteroides\_merdae* в соответствии с таблицей 3.21 и рисунками 3.15 и 3.16.

Таблица 3.21 – Различия в составе кишечной микробиоты на уровне видов

Вид	Основная группа, (%)	Контрольная группа, (%)	p *
<i>Faecalibacterium</i>	6,7 [4,5 : 8]	13,3 [11 : 18,76] **	< 0,001
<i>Subdoligranulum</i>	1,9 [1,6 : 2,6]	10,92 [3 : 11,7] **	< 0,001
<i>Ruminococcus_torques_group</i>	0,7 [0,5 : 1]	0,5 [0,2 : 0,8] **	0,032
<i>Agathobacter</i>	1,7 [0,7 : 3,4]	0,5 [0,1 : 1] **	0,002
<i>Dorea</i>	0,8 [0,5 : 2,6]	0,3 [0,2 : 0,7] **	0,001
<i>Blautia</i>	1 [0,3 : 2,8]	0,7 [0,2 : 0,8] **	0,016
<i>Lachnoclostridium</i>	0,1 [0 : 0,7]	0 [0 : 0] **	0,012
<i>Roseburia</i>	0,8 [0,2 : 1,3]	0,2 [0,2 : 0,3] **	0,012
<i>Holdemanella</i>	0,5 [0 : 1]	0 [0 : 0,8] **	0,034
<i>Bifidobacterium</i>	19,13 [4,7 : 23,1]	5,43 [4 : 6,2] **	0,007
<i>Collinsella</i>	1,4 [0,6 : 6,2]	0,3 [0,2 : 0,32] **	< 0,001
<i>Bacteroides_vulgatus</i>	3,4 [2,1 : 5,8]	5,8 [4,1 : 7,1] **	0,042
<i>Bacteroides</i>	4,2 [2,9 : 4,7]	12 [4,5 : 14,1] **	0,001
<i>Bacteroides_massiliensis</i>	0,1 [0 : 0,1]	0,5 [0,1 : 2,1] **	0,002
<i>Bacteroides_eggerthii</i>	0 [0 : 0,1]	1,5 [1,1 : 1,8] **	< 0,001
<i>Bacteroides_stercoris</i>	0 [0 : 0,2]	0 [0 : 0] **	0,033
<i>Alistipes</i>	0,8 [0,4 : 1,3]	4 [3,1 : 4,3] **	< 0,001
<i>Parabacteroides_merdae</i>	0,2 [0,1 : 1,3]	1,5 [1,2 : 1,7] **	0,004

Примечание – \* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

\*\* Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

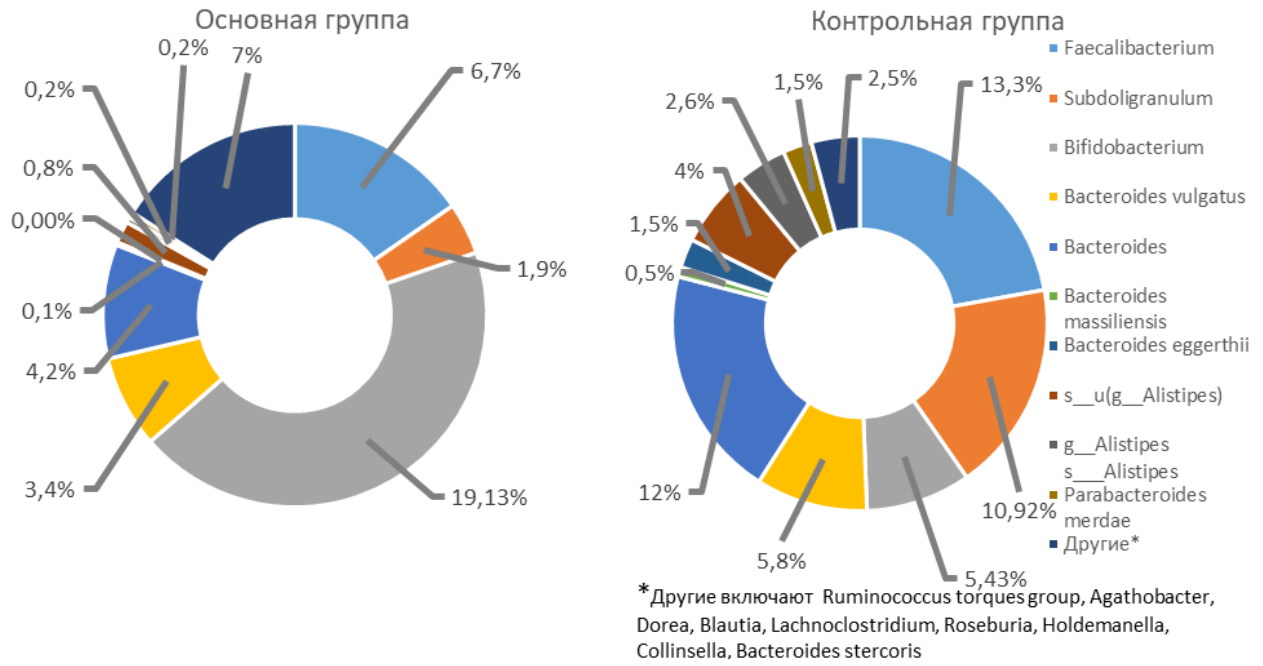


Рисунок 3.15 – Структура основных видов микробиоты кишечника, исследуемых методом 16sРНК секвенирования у обследуемых групп

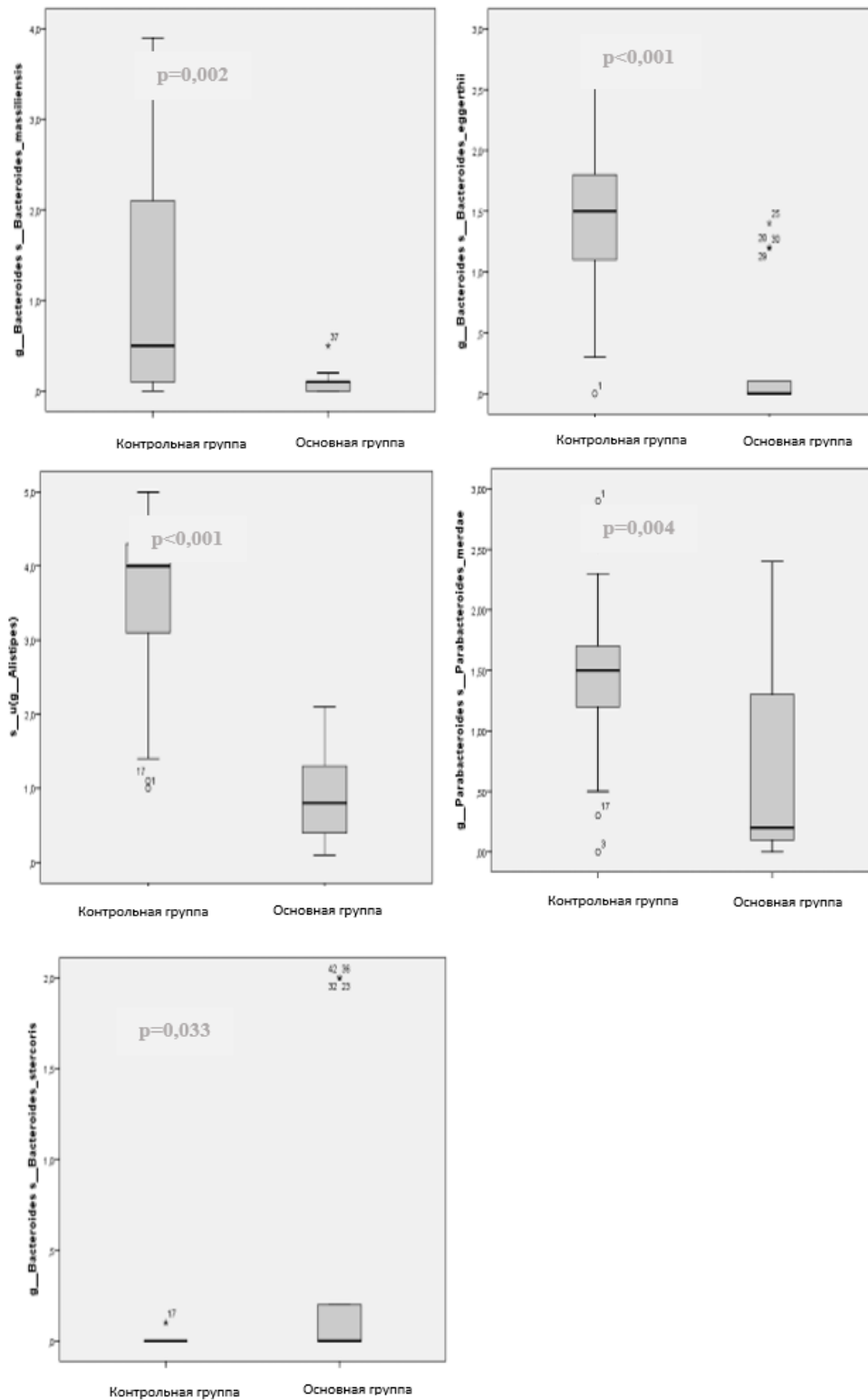


Рисунок 3.16 – Основные виды микробиоты кишечника, полученные методом 16 s -РНК секвенирования у обследуемых групп



Таким образом, состав микробиоты кишечника у обследуемых пациентов отличался в зависимости от метода исследования и исследуемого биотопа. При использовании метода ГХ-МС производилось исследование двух биотопов, характеризующих полостную микробиоту («Просветная микробиота толстой кишки») – материал фекалии и пристеночная микробиота («Тонкая кишка»), где материалом служила венозная кровь. Получены данные о повышении бактериальной нагрузки в биотопе «Тонкая кишка» и снижении бактериальной нагрузки в биотопе «Просветная микробиота толстой кишки» у детей с избыточной массой тела и ожирением, что касается структуры основных филов, то у детей с ожирением отмечалось достоверное повышение *Fermicutes* и *Actinobacteria*, снижение *Proteobacteria*. На уровне отдельных родов и видов бактерий, вирусов и грибов, то у детей из основной группы отмечалось повышение *Candida*, *Micromycetes* и вируса простого герпеса, снижение *Lactobacillis spp.*, *Eubactrium*, *Alcaligenes*. Данные, полученные при исследовании биотопа «Просветная микробиота» можно сопоставить с показателями при исследовании микробиоты методом 16 s РНК-секвенирования, который несомненно является «золотым стандартом», так как позволяет с таксономической точностью определять бактерии в исследуемом биотопе. Структура основных филов при исследовании различными методами исследования микробиоты имеет схожие черты – снижение фила *Bacteroidota* у детей с избыточной массой тела и ожирением и не достоверное увеличение фила *Fermicutes*. Однако, увеличение фила *Actinobacteriota* отмечалось у детей основной группы при исследовании с помощью метода 16 s РНК-секвенирования, а при использовании масс-спектрометрии достоверное снижение по сравнению с контрольной группой.

### 3.3 Оценка метаболической активности микробиоты

Всем обследованным пациентам с целью оценки метаболической активности микробиоты проведено биохимическое исследование кала (Faecal

short - chain fatty acids ( SCFA )). В ходе исследования оценены уровни короткоцепочечных жирных кислот, являющихся метаболитами в основном анаэробной микрофлоры: уксусная – C2, пропионовая – C3, масляная – C4, изомаляная – iC4, изовалериановая – iC5, изокапроновая – iC6. Также расчетные показатели:  $\text{изоC}_n/\text{C}_n$  – отношение суммарного содержания кислот с разветвленной цепью (изомеров) к кислотам с неразветвленной цепью; АИ – анаэробный индекс, отношение суммы пропионовой и масляной кислот к уксусной кислоте. Соотношение уровней различных КЦЖК отражает преобладание в составе микрофлоры кишечника тех или иных видов бактерий. Анаэробные микроорганизмы, продуцирующие КЦЖК: уксусная – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Ruminococcus*; пропионовая – *Veillonella*, *Propionibacterium*, *Anaerovibrio*; масляная – *Acidaminococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Lachnospira*, *Butyrivibrio*, *Gemmiger*, *Coprococcus*; изоациды – *Bacteroides*, *Megasphaera*.

Общее содержание КЦЖК (суммарное содержание C2+C3+C4+C5+C6+изоC4+изоC5+изоC6) используется для оценки метаболической активности кишечной микрофлоры. Низкое общее содержание КЦЖК свидетельствует о понижении метаболической активности нормальной микрофлоры, возможном снижении моторики толстой кишки, а также о дефиците пищевых субстратов. Повышение общего уровня КЦЖК может отмечаться при избыточной колонизации толстой кишки отдельными представителями анаэробной микрофлоры, усилении ее метаболической активности, а также при ферментативной недостаточности и нарушениях всасывания. Анаэробный индекс отражает отношение строгих анаэробов к аэробам и факультативным анаэробам. Его повышение связано с угнетением популяции строгой анаэробной микрофлоры. У детей основной группы отмечалось снижение более чем в два раза абсолютного содержания уксусной кислоты (C2) 1,3 (1,1; 2,29) по сравнению с контролем 3,75 (2,3; 4,87), снижено более чем в три раза уровня пропионовой кислоты (C3) у детей с ожирением 0,345 (0,163; 0,52) по

сравнению с контролем 1,34 (1,2;1,65), снижение более чем в пять раз уровня масляной (С4) кислоты у основной 0,31 (0,186; 0,624) по сравнению с контролем 1,67 (1,56; 1,78). Из суммарных показателей у детей у детей основной группы в два раза были снижены уровень ИзоСп у основной группы 0,23(0.19; 0,35) по сравнению с контролем 0,57 (0,52; 0,62), более чем в три раза снижено суммарное содержание  $C2+C3+C4+C5+C6+изоC4+изоC5+изоC6$ , характеризующий метаболическую активность микробиоты у основной группы 2,171 (1,501; 3,78) по сравнению с контролем 7,1 (5,68; 8,9). Анализ расчетных показателей: анаэробного индекса показал снижение в 1,3 раза 0,434 (0,362; 0,667) у детей с ожирением, а показателей ИзоСп/Сп и ИзоС5/С5 незначительное повышение у детей основной группы 0,56 (0,491; 0,763) и 2,156 (1,765; 2,759) соответственно, по сравнению с группой контроля 0,37 (0,237; 0,41) и 1,78 (1,56; 1,9) соответственно, таблица 3.22.

Таблица 3.22 – Содержание основных КЦЖК и показателей, характеризующих метаболическую активность микробиоты у обследуемых групп

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p *
С2 (уксусная) (абсолютное) мг/г	1,3 [1,1 : 2,29]	3,75 [2,3 : 4,87]	< 0,001
С2 (уксусная) (относительное) ед.	0,697 [ 0,6 : 0,759]	0,534 [ 0,498 :0,65]	< 0,002
С3(пропионовая) (абсолютное) мг/г	0,345[0,163:0,5 2]	1,34 [1,2 : 1,65]	<0,0001
С3 (пропионовая) (относительное) ед.	0,154 [0,127 : 0,184]	0,17 [0,162 : 0,178]	< 0,218
С4 (масляная) (абсолютное) мг/г	0,31 [0,186 : 0,624]	1,67 [1,56 : 1,78]	<0,0001
С4 (масляная) (относительное) ед.	0,167 [0,127 : 0,25]	0,23 [0,165 : 0,31]	< 0,040
Суммарное содержание ИзоСп (абсолютное) мг/г	0,23 [0.19 : 0,35]	0,57 [0,52 : 0,62]	<0,0001
Суммарное содержание ИзоСп (относительное) ед.	0,098 [0,076 : 0,117]	0,057 [0,052 : 0,061]	<0,0001

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p *
ИзоСп/Сп мг/г	0,56 [0,491 : 0,763]	0,37 [0,237 : 0,41]	<0,0001
ИзоС5/С5	2,156 [1,765 : 2,759]	1,78 [1,56 : 1,9]	< 0,01
Суммарное содержание С2+С3+С4+С5+С6+ изоС4+изоС5+изоС6 мг/г	2,171 [1,501 : 3,78]	7,1 [5,68 : 8,9]	<0,0001
Анаэробный индекс (С2–С4) ед.	0,434 [0,362 : 0,667]	0,582 [0,561 : 0,682]	< 0,023

Примечание – Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25;50; 75 процентиля). Сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

\* Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Графически результаты уровня основных КЦЖК и показателей, характеризующих метаболическую активность микробиоты у обследуемых групп были представлены в соответствии с рисунками 3.17 и 3.18.

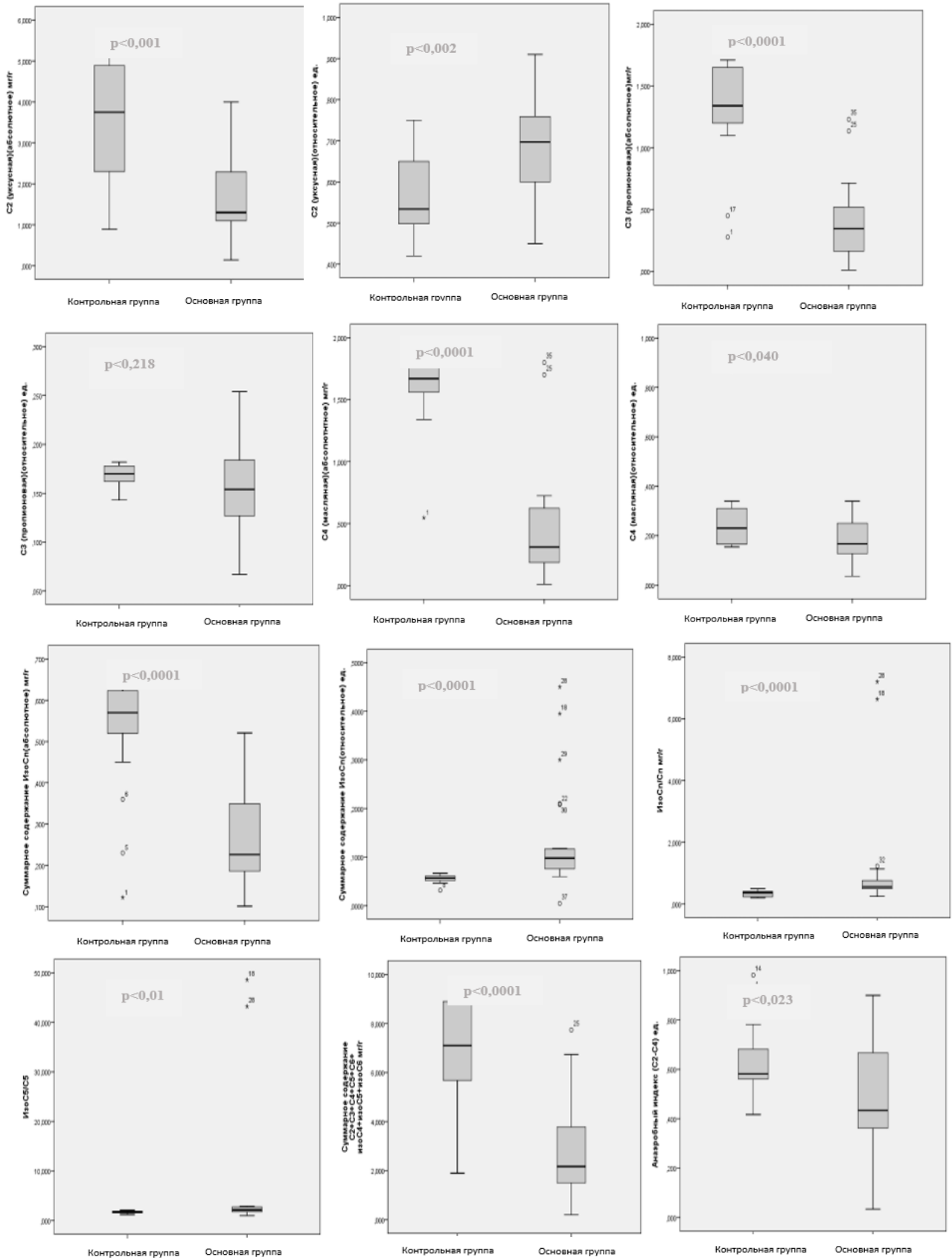


Рисунок 3.17 – Графическое изображение основных показателей биохимического исследования кала (КЦЖК) у обследуемых групп

Структура основных КЦЖК, определяющих метаболическую активность микробиоты кишечника представлена на рисунке 3.18.

В структуре обследованных групп преобладала уксусная кислота, у детей с избыточной массой тела и ожирением 59%, у контрольной 51%. В структуре КЦЖК значимо не отличалось между группами содержание пропионовой кислоты-у основной группы-16%, у контрольной -18% и суммарное содержание ИзоСп-11% и 8% соответственно. Содержание масляной кислоты было значительно ниже у детей с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с детьми с нормальной массой тела-14% и 23% соответственно.

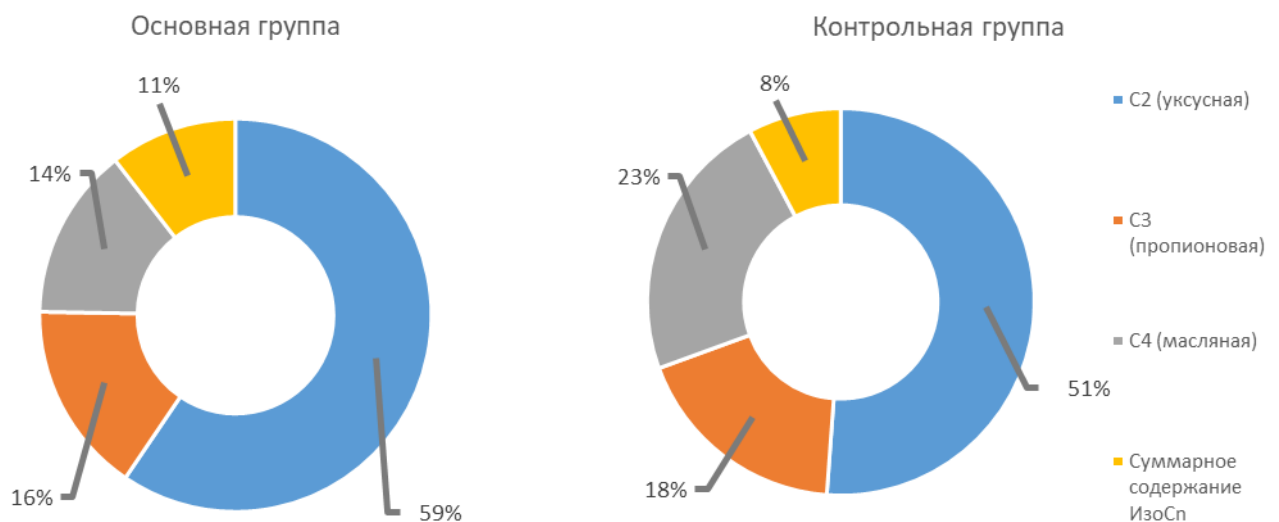


Рисунок 3.18 – Структура основных КЦЖК, определяющих метаболическую активность микробиоты кишечника, у обследуемых групп по данным биохимического исследования кала

Таким образом, можно предполагать, что у детей с ожирением отмечалось снижение уровня основных КЦЖК (уксусная, масляная, пропионовая, кислот с разветвленной цепью), суммарное содержание  $C2+C3+C4+C5+C6+изоC4+изоC5+изоC6$ , характеризующий метаболическую активность микробиоты, анаэробный индекс и незначительное повышение

таких показателей как ИзоСn/Сn и ИзоС5/С5. Данные изменения свидетельствуют о низкой метаболической активности микробиоты кишечника, связанную с производством основных метаболитов КЦЖК у детей с ожирением.

### 3.4 Взаимосвязь основных показателей микробиоты кишечника, гормонов и показателей метаболической активности микробиоты

Проведена оценка взаимосвязи основных филов и основных показателей состава микробиоты кишечника биотопа «Тонкая кишка» и уровня некоторых гормонов у детей с избыточной массой тела и ожирением с использованием расчета коэффициента Спирмена. Отмечалась взаимосвязь между отдельными представителями микробиома и показателями гормонов у обследуемых групп, положительная взаимосвязь между уровнем GLP-1 и *Clostridium tetani*  $r = 0,685$  ( $p = 0,029$ ), *Eubacterium spp*  $r = 0,661$  ( $p = 0,038$ ) в контрольной группе. Отрицательная взаимосвязь между *Streptococcus mutans* (анаэробн) и уровнем GLP-1  $r = -0,802$  ( $p = 0,005$ ). В основной группе не отмечалось значимой взаимосвязи между отдельными представителями микробиоты и уровнем GLP-1, таблица 3.23.

Таблица 3.23 – Взаимосвязь качественных показателей микробиоты биотопа «Тонкая кишка» и уровня GLP-1 у обследуемых групп

Наименование микроорганизма	GLP-1, pg/ml			
	основная группа, n = 74		контрольная группа, n = 44	
	r	p	r	p
<i>Clostridium tetani</i>	0,266	0,148	0,685	0,029
<i>Eubacterium spp</i>	0,002	0,991	0,661	0,038
<i>Streptococcus mutans</i>	0,323	0,076	-0,802	0,005

Примечание – r-коэффициент корреляции Спирмена: r от 0,3 до 0,5 – слабая связь; r от 0,5 до 0,7 – средняя связь; r от 0,7 до 0,9 – высокая связь; где  $p < 0,05$ .

В группе детей с ожирением и избыточной массой тела отмечалась положительная взаимосвязь между уровнем GLP-2 и *Bifidobacterium spp.*  $r = 0,454$  ( $p = 0,010$ ), *Eggerthella lenta*  $r = 0,364$  ( $p = 0,044$ ); отрицательная взаимосвязь отмечалась между *Clostridium coccoides*  $r = -0,425$  ( $p = 0,017$ ), *Staphylococcus epidermidis*  $r = -0,43$  ( $p = 0,016$ ) и вирусом Эпштейн-Барр  $r = -0,467$  ( $p = 0,009$ ). В группе контроля достоверных взаимосвязей между определенными микроорганизмами и уровнем GLP-2 не отмечалось, таблица 3.24.

Таблица 3.24 – Взаимосвязь качественных показателей микробиоты биотопа «Тонкая кишка» и уровня GLP-2 у обследуемых групп

Наименование микроорганизма	GLP-2, pg/ml			
	основная группа, n = 74		контрольная группа, n = 44	
	r	p	r	p
<i>Bifidobacterium spp.</i>	0,454	0,010	0,455	0,187
<i>Clostridium coccoides</i>	-0,425	0,017	0,401	0,250
<i>Eggerthella lenta</i>	0,364	0,044	-0,224	0,533
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-0,43	0,016	-0,515	0,128
Вирус Эпштейн-Барр	-0,467	0,009	0	0

Примечание – r-коэффициент корреляции Спирмена: r от 0,3 до 0,5 – слабая связь; r от 0,5 до 0,7 – средняя связь; r от 0,7 до 0,9 – высокая связь; где  $p < 0,05$ .

В группе детей с ожирением и избыточной массой тела отмечалась отрицательная взаимосвязь между уровнем лептина и *Actinomyces viscosus*  $r = -0,457$  ( $p = 0,010$ ), *Bifidobacterium spp.*  $r = -0,417$  ( $p = 0,020$ ), *Eggerthella lenta*  $r = -0,575$  ( $p = 0,044$ ), *Lactobacillus spp.*  $r = -0,575$  ( $p = 0,044$ ), *Ruminococcus spp.*  $r = -0,380$  ( $p = 0,035$ ), *Candida spp.*  $r = -0,426$  ( $p = 0,004$ ), *Micromycetes spp.* (ситостерол)  $r = -0,426$  ( $p = 0,017$ ), *Herpes simplex*  $r = -0,457$  ( $p = 0,011$ ), микроскопическими грибами  $r = -0,422$  ( $p = 0,018$ ), общей бактериальной нагрузкой  $r = -0,418$  ( $p = 0,019$ ), резидентными бактериями  $r = -0,418$  ( $p = 0,019$ ), анаэробными бактериями  $r = -0,433$  ( $p = 0,015$ ). В группе детей с



нормальной массой тела отмечалась положительная взаимосвязь между уровнем лептина и *Clostridium coccoides*  $r = 0,715$  ( $p = 0,020$ ), таблица 3.25.

Таблица 3.25 – Взаимосвязь качественных показателей микробиоты биотопа «Тонкая кишка» и уровня лептина у обследуемых групп

Наименование микроорганизма	Лептин, pg/ml			
	основная группа, n = 74		контрольная группа, n = 44	
	r	p	r	p
<i>Actinomyces viscosus</i>	-0,457	0,010	-0,200	0,580
<i>Bifidobacterium spp.</i>	-0,417	0,020	0,576	0,082
<i>Eggerthella lenta</i>	-0,575	0,044	-0,079	0,829
<i>Lactobacillus spp.</i>	-0,399	0,016	-0,103	0,777
<i>Ruminococcus spp.</i>	-0,380	0,035	0,042	0,907
<i>Clostridium coccoides</i>	0,094	0,615	0,715	0,020
<i>Candida spp.</i>	-0,504	0,004	0,309	0,385
<i>Micromycetes spp.</i> (ситостерол)	-0,426	0,017	0,127	0,726
<i>Herpes simplex</i>	-0,457	0,011	0,442	0,200
Резидентные, нагрузка	-0,418	0,019	0,358	0,310
Анаэробные бактерии, нагрузка	-0,433	0,015	0,442	0,200
Анаэробные бактерии от ОБН (%)	-0,383	0,033	0,505	0,136
Общая бактериальная нагрузка	-0,418	0,019	0,358	0,310
Микроскопические грибы	-0,422	0,018	0,176	0,627

Примечание – r-коэффициент корреляции Спирмена: r от 0,3 до 0,5 – слабая связь; r от 0,5 до 0,7 – средняя связь; r от 0,7 до 0,9 – высокая связь; где  $p < 0,05$

### 3.4.1 Взаимосвязь состава микробиоты кишечника, исследованного методом 16 S РНК секвенирования и метаболической активности микробиоты кишечника у обследуемых групп

Проведена оценка взаимосвязи основных показателей согласно таксономическому составу микробиоты и метаболической активности микробиоты кишечника у детей с избыточной массой тела и ожирением с использованием расчета коэффициента Спирмена. Вначале оценивалась взаимосвязь основных филов, входящих в состав микробиоты (для которых  $p < 0,05$ ), с основными микробными представителями, входящими в микробиоту кишечника и метаболической активностью микробиоты кишечника. Расчет и оценка коэффициента Спирмена проводился отдельно для основной, контрольной групп. С филум *Firmicutes* отмечалась отрицательная корреляция в обеих группах, с филум *Bacteroidota* на уровне рода и вида *Bacteroides*, но для детей с нормальной массой тела отмечалась корреляция на уровне фила *Bacteroidota*, в то время как для детей с ожирением, только на уровне рода. Для детей с ожирением была отмечена отрицательная корреляция на уровне фила *Actinobacteriota* и входящего в него класса *Actinobacteria*, порядка и семейства *Bifidobacteriales* и *Coriobacteriaceae* (род *Collinsella*), напротив в контрольной группе отмечалась положительная корреляция с аналогичными показателями, кроме *Coriobacteriaceae*. Внутри фила *Firmicutes* для основной группы отмечалась корреляция с большим числом порядков, семейств, родов, входящих в класс *Clostridia* (порядок *Oscillospirales*, семейства: *Ruminococcaceae*, *Peptococcaceae*; роды: *Blautia*, *Agathobacter*, *Ruminococcus torques\_group*). Кроме того, в основной группе с филум *Firmicutes* коррелировал род *Enterobacteriaceae*, входящий в тип *Proteobacteria*. Отмечалась невыраженная корреляция фила *Firmicutes* с показателями, отражающими метаболическую активность микробиоты, только в группе контроля с ацетатом и суммарного содержания  $C2+C3+C4+C5+C6+изоC4+изоC5+изоC6$  КЦЖК, таблица 3.26.

Таблица 3.26 – Взаимосвязь основного фила *Firmicutes* с основными показателями состава и метаболической активности микробиоты у обследуемых детей

Показатели	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке основной группы	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке контрольной группы
<i>p__Bacteroidota</i>	0,108	-0,772**
<i>p__Actinobacteriota</i>	-0,744**	0,766**
<i>c__Bacteroidates</i>	-0,107	-0,772**
<i>c__Actinobacteria</i>	-0,735**	0,803**
<i>c__Bacilli</i>	0,406*	-0,43
<i>o__Oscillospirales</i>	0,481*	0,848**
<i>o__Staphylococcales</i>	-0,422*	0,188
<i>o__Bifidobacteriales</i>	-0,735**	0,769**
<i>f__Ruminococcaceae</i>	0,551**	0,43
<i>f__Oscillospiraceae</i>	0,28	0,551*
<i>f__Peptococcaceae</i>	0,471*	0,33
<i>f__Selenomonadaceae</i>	-0,091	0,510*
<i>f__Bifidobacteriaceae</i>	-0,735**	0,769**
<i>f__Coriobacteriaceae</i>	-0,533**	0,422
<i>f__Rikenellaceae</i>	-0,32	-0,629**
<i>g__Faecalibacterium</i>	0,455*	-0,178
<i>g__Subdoligranulum</i>	0,426*	0,37
<i>g__[Ruminococcus]_torques_group</i>	0,558**	-0,173
<i>g__Agathobacter</i>	0,420*	0,08
<i>g__Blautia</i>	0,673**	0,35
<i>g__Bacteroides</i>	-0,432*	-0,710**
<i>g__Alistipes</i>	-0,326	-0,629**

Показатели	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке основной группы	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке контрольной группы
<i>g__Collinsella</i>	-0,533**	0,422
<i>g__u(f__Enterobacteriaceae)</i>	0,436*	0,301
<i>s__u(g__Bacteroides)</i>	-0,574**	-0,800**
<i>s__u(g__Alistipes)</i>	-0,28 8	- 0 ,505*
C2 (уксусная)(абсолютное) мг/г	-0,041	-0,540*
Суммарное содержание C2+C3+C4+C5+C6+ изоC4+изоC5+изоC6 мг/г	-0,281	-0,504*

Примечание – с – класс, о – порядок, f – семейство, g – род, s – вид.

\* Средняя корреляция, \*\* Выраженная корреляция.

Анализируя взаимосвязь фила *Bacteroidota* в контрольной группе была получена выраженная отрицательная взаимосвязь с филум *Actinobacteriota*. В основной группе взаимосвязи фила *Bacteroidota* и *Actinobacteriota* не выявлено. В контрольной группе- взаимосвязь с филум *Actinobacteriota* на уровне классов (*Actinobacteria*), порядков (*Coriobacteriales*, *Bifidobacteriales*), семейств (*Bifidobacteriaceae*) была отрицательная выраженная. Внутри фила *Bacteroidota* отмечалась в основной группе отмечалась отрицательная взаимосвязь с видом *Bacteroides\_eggerthii*, в контрольной группе положительная. В контрольной группе отмечалась отрицательная корреляция с филум *Firmicutes*, порядком *Oscillospirales*. Кроме того, в обеих группах была выявлена отрицательная корреляция с классом *Vampirivibrionia*, который входит в состав фила *Сyanobacteria*. При анализе взаимосвязи фила *Bacteroidota* с уровнем основных КЦЖК, в синтезе которых принимает микробиота получена отрицательная корреляция с пропионовой кислотой в контрольной группе, таблица 3.27.

Таблица 3.27 – Взаимосвязь основного фила *Bacteroidota* с основными показателями состава и метаболической активности микробиоты у обследуемых детей

Показатели состава микробиоты	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке основной группы	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке контрольной группы
<i>p__Firmicutes</i>	-0,108	-0,772**
<i>p__Actinobacteriota</i>	-0,391	-0,727**
<i>c__Actinobacteria</i>	-0,3890	-0,733**
<i>c__Vampirivibrionia</i>	-0,583**	-0,679**
<i>o__Oscillospirales</i>	0,451*	-0,767**
<i>o__Bifidobacteriales</i>	-0,38	-0,671**
<i>f__Oscillospiraceae</i>	0,06	-0,743**
<i>f__Bifidobacteriaceae</i>	-0,389	-0,671**
<i>f__Barnesiellaceae</i>	-0,063	0,488*
<i>g__Dorea</i>	-0,425*	0,101
<i>g__Bacteroides</i>	0,750**	0,970**
<i>g__Barnesiella</i>	-0,063	0,552*
<i>s__u(g__Bacteroides)</i>	0,607**	0,735**
<i>s__Bacteroides_eggerthii</i>	-0,624**	0,777**
<i>s__Alistipes</i>	0,417*	0,14
СЗ (пропионовая) (абсолютное)	0,032	-0,515*
СЗ (пропионовая) (относительное)	-0,35	-0,515*

Примечание – с – класс, о – порядок, f – семейство, g – род, s – вид.

\* Средняя корреляция, \*\* Выраженная корреляция.

Анализируя взаимосвязь фила *Actinobacteriota* получена выраженная отрицательная взаимосвязь с филум *Bacteroidota* в контрольной группе. Причем отрицательная корреляция была отмечена в контрольной группе на уровне порядка и рода, в основной группе взаимосвязь не выявлялась. С филум *Firmicutes* корреляция была отрицательной в основной группе на

уровне фила, порядка (*Oscillospirales*), семейства (*Ruminococcaceae*, *Oscillospiraceae*) и родов (*Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*). При анализе контрольной группы отмечалась только положительная связь с аналогичными показателями, кроме родов (*Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*). С классом *Vampirivibrionia* (фила *Cyanobacteria*) выявлялась положительная взаимосвязь только в контрольной группе. Внутри фила *Actinobacteriota* взаимосвязь была положительная на уровне порядков (*Bifidobacteriales*, *Coriobacteriales*), семейств (*Bifidobacteriaceae*, *Coriobacteriaceae*), рода (*Collinsella*) в обеих группах. При анализе взаимосвязи фила *Actinobacteriota* с уровнем основных КЦЖК взаимосвязь не выявлена, таблица 3.28.

Таблица 3.28 – Взаимосвязь основного фила *Actinobacteriota* с основными показателями состава и метаболической активности микробиоты у обследуемых пациентов

Показатели состава микробиоты	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке основной группы	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке контрольной группы
<i>p__Firmicutes</i>	-0,744**	0,766**
<i>p__Bacteroidota</i>	-0,391	-0,727**
<i>c__Bacteroidates</i>	-0,392	-0,727**
<i>c__Vampirivibrionia</i>	0,381	0,515*
<i>o__Oscillospirales</i>	-0,682**	0,814**
<i>o__Bacteroidales</i>	-0,391	-0,727**
<i>o__Coriobacteriales</i>	0,510**	0,579*
<i>o__Bifidobacteriales</i>	0,973**	0,888**
<i>f__Ruminococcaceae</i>	-0,616**	0,451
<i>f__Oscillospiraceae</i>	-0,350	0,679**
<i>f__Bifidobacteriaceae</i>	0,973**	0,888**
<i>f__Selenomonadaceae</i>	-0,07	0,531*
<i>f__Coriobacteriaceae</i>	0,528**	0,573*
<i>g__Faecalibacterium</i>	-0,558**	0,053

<i>g__Subdoligranulum</i>	-0,447*	0,450
<i>g__Collinsella</i>	0,528**	0,573*
<i>g__Bacteroides</i>	0,278	-0,650**
<i>g__Barnesiella</i>	0,028	-0,522*

Примечание – с – класс, о – порядок, f – семейство, g – род, s – вид.

\* Средняя корреляция, \*\* Выраженная корреляция.

При оценке взаимосвязи фила *Euryarchaeota* получена положительная взаимосвязь в контрольной группе с филум *Bacteroidota*, порядком *Bacteroidales*, семейством *Barnesiellaceae*. С родом *Barnesiella* в основной группе. При оценке основной группы получена положительная взаимосвязь с филум *Firmicutes* на уровне порядка *Lactobacillales*, семейством *Peptococcaceae*. В контрольной группе была лишь отрицательная корреляция на уровне порядка *Oscillospirales*. Взаимосвязь между филум *Euryarchaeota* и уровнем КЦЖК выявлена только для суммарного содержания ИзоСп в основной группе, таблица 3.29.

Таблица 3.29 – Взаимосвязь основного фила *Euryarchaeota* с основными показателями состава и метаболической активности микробиоты у обследуемых пациентов

Показатели состава микробиоты	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке основной группы	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке контрольной группы
<i>p__Bacteroidota</i>	0,025	0,560*
<i>c__Bacteroidates</i>	0,025	0,560*
<i>o__Lactobacillales</i>	0,431*	0,19
<i>o__Oscillospirales</i>	0,215	-0,516*
<i>o__Bacteroidales</i>	0,025	0,560*
<i>o__Coriobacteriales</i>	-0,078	-0,482*
<i>f__Peptococcaceae</i>	0,431*	0,01
<i>f__Coriobacteriaceae</i>	-0,132	-0,488*
<i>f__Barnesiellaceae</i>	0,540**	0,299

<i>g__Barnesiella</i>	0,540**	0,317
<i>g__Collinsella</i>	-0,132	-0,488*
Суммарное содержание ИЗОСп (относительное)	0,404*	-0,377

Примечание – с – класс, о – порядок, f – семейство, g – род, s – вид.

\* Средняя корреляция, \*\* Выраженная корреляция.

При проведении оценки взаимосвязи уровня некоторых короткоцепочечных жирных кислот, являющимися продуктами метаболизма бактерий, отмечено, что в основной группе получена отрицательная взаимосвязь с уровнем ацетата на уровне семейства с *Oscillospiraceae* и положительная на уровне рода *Bacteroides* и вида *Bacteroides\_eggerthii*, кроме того положительная корреляция был с пропионовой и масляной кислотой, суммарным количеством C2+C3+C4+C5+C6+ИЗОС4+ИЗОС5+ИЗОС6 и суммарным содержанием ИЗОСп и отрицательная с такими показателями как, ИЗОСп/Сп и ИЗОС5/С5. В группе контроля регистрировалась отрицательная корреляция с филум *Firmicutes*, положительная с родом *Bacteroides* и видом *Bacteroides\_eggerthii*, положительная с пропионовой и масляной кислотой, суммарным количеством C2+C3+C4+C5+C6+ИЗОС4+ИЗОС5+ИЗОС6, таблица 3.30.

Таблица 3.30 – Взаимосвязь короткоцепочечных жирных кислот (уксусной (C2) кислоты с основными показателями состава и метаболической активности микробиоты у обследуемых пациентов

Показатели состава микробиоты	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке основной группы	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке контрольной группы
<i>p__Firmicutes</i>	-0,314	-0,540*
<i>f__Oscillospiraceae</i>	-0,404*	-0,215
<i>g__Bacteroides</i>	-0,065	0,497*
<i>s__u(g__Bacteroides)</i>	-0,058	0,551*



<i>g__Bacteroides</i> <i>s__Bacteroides_eggerthii</i>	0,454*	0,538*
C2 (уксусная) (относительное)	-0,313	0,718**
C3 (пропионовая) (абсолютное)	0,955**	0,936**
C4 (масляная) (абсолютное)	0,880**	0,936**
Суммарное содержание C2+C3+C4+C5+C6+ изоC4+изоC5+изоC6	0,971**	0,989**
Суммарное содержание ИзоCn (абсолютное)	0,874**	0,194
ИзоCn/Cn	-0,428*	-0,291
ИзоC5/C5	-0,413*	-0,225

Примечание – с – класс, о – порядок, f – семейство, g – род, s – вид.

\* Средняя корреляция, \*\* Выраженная корреляция.

При оценке взаимосвязи содержания пропионовой кислоты была получена положительная взаимосвязь в основной группе с родом *Bacteroides* и вида *Bacteroides\_eggerthii*, с пропионовой и масляной кислотой, суммарным количеством C2+C3+C4+C5+C6+изоC4+изоC5+изоC6 и суммарным содержанием ИзоCn и отрицательная с такими показателями как ИзоCn/Cn и ИзоC5/C5. В группе контроля отмечалась положительная взаимосвязь с родом *Bacteroides*, положительная с пропионовой и масляной кислотой, суммарным количеством C2+C3+C4+C5+C6+изоC4+изоC5+изоC6 и уровнем показателя ИзоCn/Cn, таблица 3.31.

Таблица 3.31 – Взаимосвязь короткоцепочечных жирных кислот (пропионовой (C3) кислоты с основными показателями состава и метаболической активности микробиоты у обследуемых пациентов

Показатели состава микробиоты	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке основной группы	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке контрольной группы
<i>s__u(g__Bacteroides)</i>	-0,036	0,505*
<i>g__Bacteroides</i> <i>s__Bacteroides_eggerthii</i>	0,400*	0,443
C2 (уксусная) (абсолютное)	0,955**	0,936**
C2 (уксусная) (относительное)	-0,37	0,775**
C4 (масляная) (абсолютное)	0,907**	0,01
Суммарное содержание C2+C3+C4+C5+C6+изоC4+изоC5+изоC6 мг/г	0,941**	0,938**
Суммарное содержание ИзоCn (абсолютное)	0,825**	0,334
ИзоCn/Cn	-0,428*	0,498*
ИзоC5/C5	-0,489*	-0,363

Примечание – с – класс, о – порядок, f – семейство, g – род, s – вид.

\* Средняя корреляция, \*\* Выраженная корреляция.

При оценке взаимосвязи содержания масляной кислоты была получена взаимосвязь в основной группе только с показателями КЦЖК: положительная с абсолютным содержанием уксусной кислоты, суммарным содержанием C2+C3+C4+C5+C6+изоC4+изоC5+изоC6, суммарным содержанием ИзоCn, анаэробным индексом, отрицательная связь с отношением ИзоCn/Cn, ИзоC5/C5 и относительным содержанием уксусной кислоты. В группе контроля получена положительная взаимосвязь с родами *Eisenbergiella*, *Roseburia*, таблица 3.32.

Таблица 3.32 – Взаимосвязь короткоцепочечных жирных кислот (масляной (C4) кислоты с основными показателями состава и метаболической активности микробиоты у обследуемых пациентов

Показатели состава микробиоты	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке основной группы	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке контрольной группы
<i>g__Eisenbergiella</i>	0,239	0,733**
<i>g__Roseburia</i>	-0,126	0,492*
C2 (уксусная) (абсолютное)	0,880**	0,103
C2 (уксусная) (относительное)	-0,572**	-0,077
C3 (пропионовая) (абсолютное)	0,907**	0,01
C4 (масляная) (относительное)	0,466*	-0,067
Суммарное содержание C2+C3+C4+C5+C6+ изоC4+изоC5+изоC6	0,917**	0,167
Суммарное содержание ИзоCn (абсолютное)	0,760**	0,131
Анаэробный индекс (C2- C4)	0,529**	-0,221
ИзоCn/Cn	-0,636**	-0,059
ИзоC5/C5	-0,574**	0,05

Примечание – с – класс, о – порядок, f – семейство, g – род, s – вид.  
\* Средняя корреляция, \*\* Выраженная корреляция.

Показатель, характеризующий суммарное содержание ИзоCn отрицательно коррелировал с семейством *Oscillospiraceae* и положительная на уровне рода *Bacteroides* и вида *Bacteroides\_eggerthii*. В контрольной группе получена отрицательная взаимосвязь с масляной кислотой, таблица 3.33.

Таблица 3.33 – Взаимосвязь показателя (суммарного содержание ИзоСп) кислоты с основными показателями состава и метаболической активности микробиоты у обследуемых пациентов

Показатели состава микробиоты	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке основной группы	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке контрольной группы
<i>f__Oscillospiraceae</i>	-0,414*	0,282
<i>g__Bacteroides</i> <i>s__Bacteroides_eggerthii</i>	0,557**	0,424
С2 (уксусная)(абсолютное)	0,874**	0,195
С3 (пропионовая) (абсолютное)	0,825**	0,335
С4 (масляная) (абсолютное)	0,760**	0,131
С4 (масляная) (относительное)	0,413*	-0,713**
Суммарное содержание С2+С3+С4+С5+С6+ изоС4+изоС5+изоС6	0,813**	0,25
ИзоСп/Сп	-0,125	0,548*

Примечание – с – класс, о – порядок, f – семейство, g – род, s – вид.  
\* Средняя корреляция, \*\* Выраженная корреляция.

При оценке взаимосвязи показателя, характеризующего отношение КЦЖК с разветвленной цепью к КЦЖК с неразветвленной цепью (ИзоСп/Сп) получена отрицательная взаимосвязь в основной группе с уксусной, пропионовой и масляной, суммарным показателем, характеризующим метаболическую активность и положительную с ИзоСп и ИзоС5/С5. В контрольной группе отмечалась положительная корреляция с родом и видом *Bacteroides\_eggerthii* и пропионовой и суммарным содержанием ИзоСп, таблица 3.34.

Таблица 3.34 – Взаимосвязь показателя (ИзоСп/Сп) с основными показателями состава и метаболической активности микробиоты у обследуемых пациентов

Показатели состава микробиоты	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке основной группы	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке контрольной группы
<i>g__Bacteroides</i> <i>s__Bacteroides_eggerthii</i>	-0,017	0,490*
С2 (уксусная) (абсолютное)	-0,428*	0,428
С2 (уксусная) (относительное)	0,677**	0,384
С3 (пропионовая) (абсолютное)	-0,462*	0,498*
С3 (пропионовая) (относительное)	-0,462*	-0,051
С4 (масляная) (абсолютное)	-0,636**	0,059
Суммарное содержание С2+С3+С4+С5+С6+ изоС4+изоС5+изоС6	-0,517**	0,432
Суммарное содержание ИзоСп (абсолютное)	-0,125	0,548*
Суммарное содержание ИзоСп (относительное)	0,557**	-0,286
ИзоС5/С5	0,765**	0,026

Примечание – с – класс, о – порядок, f – семейство, g – род, s – вид.

\* Средняя корреляция, \*\* Выраженная корреляция.

При оценке взаимосвязи показателя, характеризующего отношение ИзоС5/С5 получена отрицательная взаимосвязь с родом *Eisenbergiella*, уксусная, пропионовая, масляная и суммарное количество КЦЖК, анаэробный индекс в основной группе. Положительная корреляция отмечалась с показателем, характеризующим суммарное содержание ИзоСп. В контрольной группе корреляция не отмечалась, таблица 3.35.

Таблица 3.35 – Взаимосвязь показателя (ИзоС5/С5) с основными показателями состава и метаболической активности микробиоты у обследуемых пациентов

Показатели состава микробиоты	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке основной группы	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке контрольной группы
<i>g__Eisenbergiella</i>	- 0,444*	-0,175
С2 (уксусная) (абсолютное)	-0,413*	-0,225
С2 (уксусная) (относительное)	0,611**	-0,423
С3 (пропионовая) (абсолютное)	-0,489*	-0,364
С3 (пропионовая) (относительное)	-0,409*	-0,365
С4 (масляная) (абсолютное)	-0,574**	0,050
С4 (масляная) (относительное)	-0,425*	0,265
Суммарное содержание С2+С3+С4+С5+С6+ изоС4+изоС5+изоС6	-0,420*	-0,282
Суммарное содержание ИзоСп (относительное)	0,488*	-0,123
Анаэробный индекс	-0,466*	-0,125

Примечание – g – род.

\* Средняя корреляция, \*\* Выраженная корреляция.

При оценке взаимосвязи показателя, характеризующего, метаболическую активность микробиоты кишечника в основной группе отмечалась положительная взаимосвязь с уксусной, пропионовой, масляной кислотами, суммарным содержанием ИзоСп и отрицательное с показателями ИзоСп/Сп и ИзоС5/С5. В группе контроля кроме некоторых из перечисленных показателей связь была с некоторыми бактериями на уровне фила, также отрицательная связь с филум *Firmicutes* на уровне рода *Agathobacter* и положительная на уровне рода *Bacteroides* и вида *Bacteroides\_eggerthii*, таблица 3.36.

Таблица 3.36 – Взаимосвязь показателя, характеризующего метаболическую активность микробиоты (суммарное содержание C2+C3+C4+C5+C6+изоC4+изоC5+изоC6) с основными показателями состава и метаболической активности микробиоты у обследуемых пациентов

Показатели состава микробиоты	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке основной группы	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке контрольной группы
<i>p__Firmicutes</i>	-0,28 2	- 0 ,504*
<i>g__Agathobacter</i>	-0,105	-0,501*
<i>s__u(g__Bacteroides)</i>	0,03	0,528*
<i>g__Bacteroides</i> <i>s__Bacteroides_eggerthii</i>	0,33 4	0 ,520*
C2 (уксусная) (абсолютное)	0,971**	0,989**
C2 (уксусная) (относительное)	-0,447*	0,732**
C3 (пропионовая) (абсолютное)	0,941**	0,938**
C3 (пропионовая) (относительное)	-0,016	-0,365
C4 (масляная) (абсолютное)	0,917**	0,050
C4 (масляная) (относительное)	0,256	0,265
Суммарное содержание ИзоCn(абсолютное)	0,813**	0,250
Суммарное содержание ИзоCn(относительное)	-0,201	-0,123
ИзоCn/Cn	-0,517**	0,433
ИзоC5/C5	-0,420*	-0,282

Примечание – с – класс, о – порядок, f – семейство, g – род, s – вид.

\* Средняя корреляция, \*\* Выраженная корреляция.

При оценке взаимосвязи показателя анаэробный индекс корреляция была отрицательной с относительным содержанием уксусной кислоты, положительная взаимосвязь с относительным содержанием пропионовой и

абсолютным, относительным содержанием масляной кислоты, отрицательная взаимосвязь с показателем ИzoC5/C5 у детей с ожирением. В контрольной группе взаимосвязь ни с одним из показателей не была отмечена, таблица 3.37.

Таблица 3.37 – Взаимосвязь показателя (Анаэробный индекс) кислоты с основными показателями состава и метаболической активности микробиоты у обследуемых пациентов

Показатели состава микробиоты	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке основной группы	Коэффициент корреляции Спирмена при оценке контрольной группы
C2 (уксусная) (относительное)	-0,527**	-0,056
C3 (пропионовая) (относительное)	0,528**	0,085
C4 (масляная) (абсолютное)	0,529**	-0,221
C4 (масляная) (относительное)	0,793**	0,130
ИзоC5/C5	-0,466*	-0,125

\* Средняя корреляция, \*\* Выраженная корреляция.

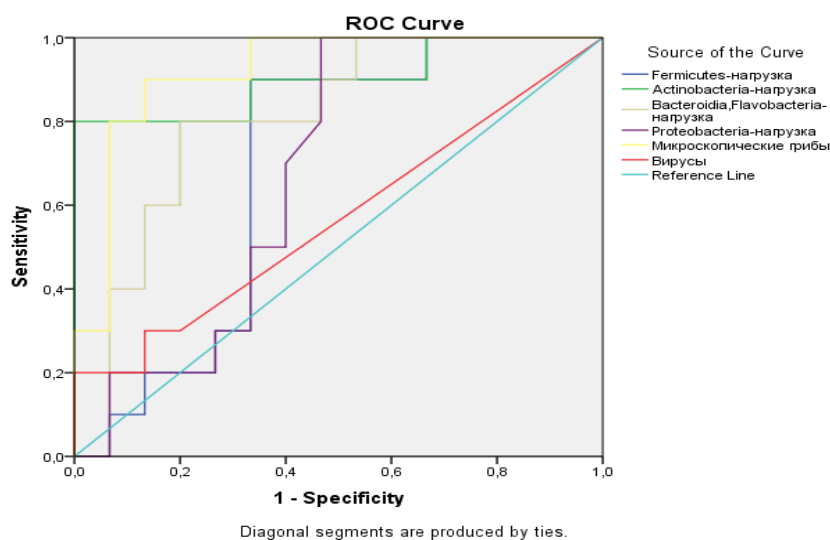
Согласно полученным данным, наибольшая метаболическая активность микробиоты кишечника обусловлена бактериями рода *Bacteroides* и видом *Bacteroides\_eggerthii*. При оценке взаимосвязи основных показателей метаболической активности микробиоты с уровнем определенных бактерий получена положительная взаимосвязь с родом *Bacteroides* и видом *Bacteroides\_eggerthii* в обеих группах. У детей с ожирением отмечалась отрицательная взаимосвязь с семейством *Oscillospiraceae*. В контрольной группе отмечалась отрицательная взаимосвязь с филум *Firmicutes* и положительная с *Eisenbergiella*, *Roseburia*. Таким образом, можно сделать вывод о том, что состав микробиоты влияет на ее метаболическую активность, увеличивая выработку КЦЖК, которые являются лигандами рецепторов GPR41 и GPR43, которые расположены в т. ч. L-клетках кишечника



и соответственно влияет на выработку инкретинов (GLP -1 и GLP -2). Участие микробиоты в выработке инкретинов, посредством синтеза КЦЖК доказано во многих современных исследованиях [103; 177; 188]. Поэтому снижение количества отдельных КЦЖК, так и суммарного количества метаболически активных КЦЖК у детей с ожирением несомненно приведет к метаболическим нарушениям в среднесрочной или долгосрочной перспективе.

### 3.5 Создание прогностической модели оценки предикторов развития метаболических изменений, связанных с микробиотой кишечника у детей и подростков с ожирением

Для построения прогностической модели развития метаболических изменений у обследуемых детей необходимо оценить чувствительность и специфичность различных методов исследования микробиоты. Проведен ROC - анализ основных филов, входящих в состав микробиоты кишечника обследуемых детей с помощью метода масс-спектрометрии в соответствии с рисунком 3.19.



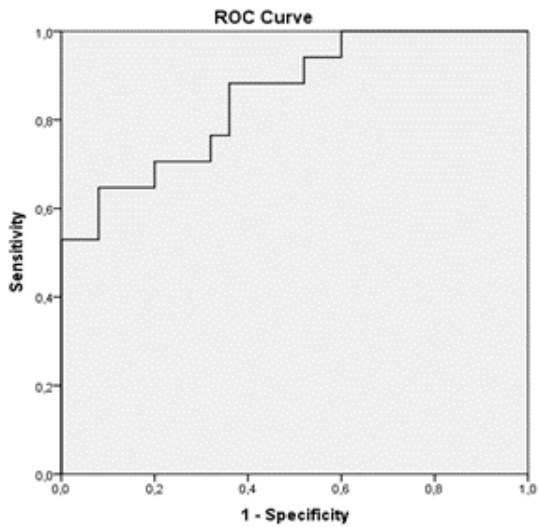
\* Area under curver , площадь под кривой.

\* AUC > 0,5 (более качественный показатель).

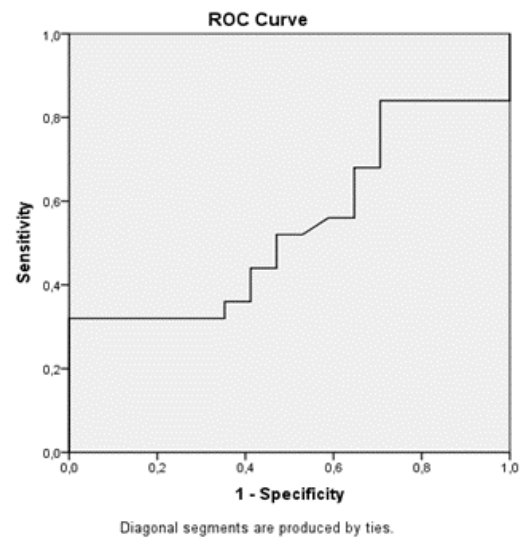
Рисунок 3.19 – Результаты ROC-анализа основных представителей микробиоты кишечника у обследуемых групп методом ГХ-МС

В результате ROC-анализа основных представителей микробиоты кишечника биотопа «Просветная микробиота толстой кишки» в качестве наиболее качественных показателей, т. е. значение  $AUC > 0,5$ , выделены следующие бактерии: *Fermicutes* ( $AUC = 0,687$ ), чувствительность 90 %, специфичность 66 %; *Actinobacteria* ( $AUC = 0,9$ ), чувствительность 90 %, специфичность 66 %; *Bacteroidia, Flavobacteria* ( $AUC = 0,807$ ), чувствительность 90 %, специфичность 53 %; микроскопические грибы ( $AUC = 0,902$ ), чувствительность 90 %, специфичность 33 %. Затем был проведен ROC-анализ основных представителей микробиоты кишечника, изучаемых с применением метода 16 S -РНК секвенирования, который дал похожие результаты, т. е. значение  $AUC > 0,5$ . Выделены основные филы бактерий: *Bacteroidota* ( $AUC = 0,85$ ), чувствительность 94 %, специфичность 88 %, в соответствии с рисунком 3.20А; *Firmicutes* ( $AUC = 0,542$ ), чувствительность 92 %, специфичность 94 %, в соответствии с рисунком 3.20 В; *Actinobacteriota* ( $AUC = 0,781$ ), чувствительность 96 %, специфичность 94 %, в соответствии с рисунком

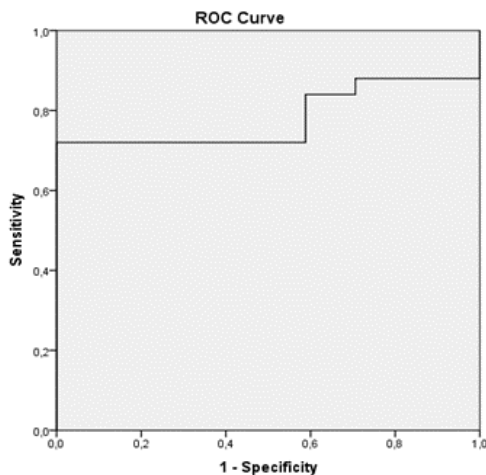
3.20C;*Euryarchaeota* ( AUC = 0,696 ), чувствительность 48 %, специфичность 2 % в соответствии с рисунком 3.20 D .



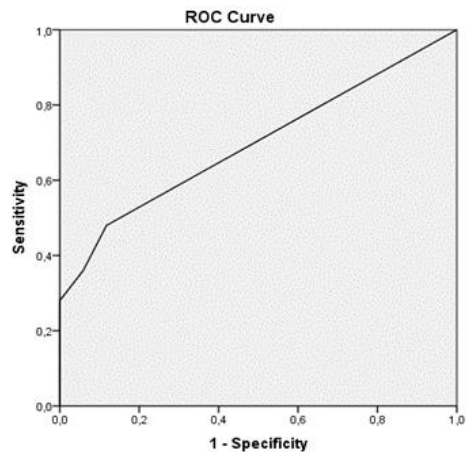
A) Bacteroidota



B) Firmicutes



C) Actinobacteriota



D) Euryarchaeota

Рисунок 3.20 – ROC-анализ основных представителей микробиоты кишечника у обследуемых групп методом 16 s РНК-секвенирования фила

Таким образом, показателями с высокой специфичностью и чувствительностью показали себя фила *Bacteroidota*, *Actinobacteriota*, в соответствии с рисунком 3.20А,С. Кроме того, был проведен ROC-анализ показателей уровня GLP-1 и GLP-2 у обследуемых групп в соответствии с рисунком 3.21, который показал следующие результаты. Для уровня GLP-1

площадь под кривой (AUC – Area under curver) составила 0,901; для GLP-2 составила 0,965. Специфичность (Sensitivity) для GLP-1 – 80 %, чувствительность (Specificity) – 85 %. Для GLP-2 специфичность (Sensitivity) – 85 %, чувствительность (Specificity) – 95 %.

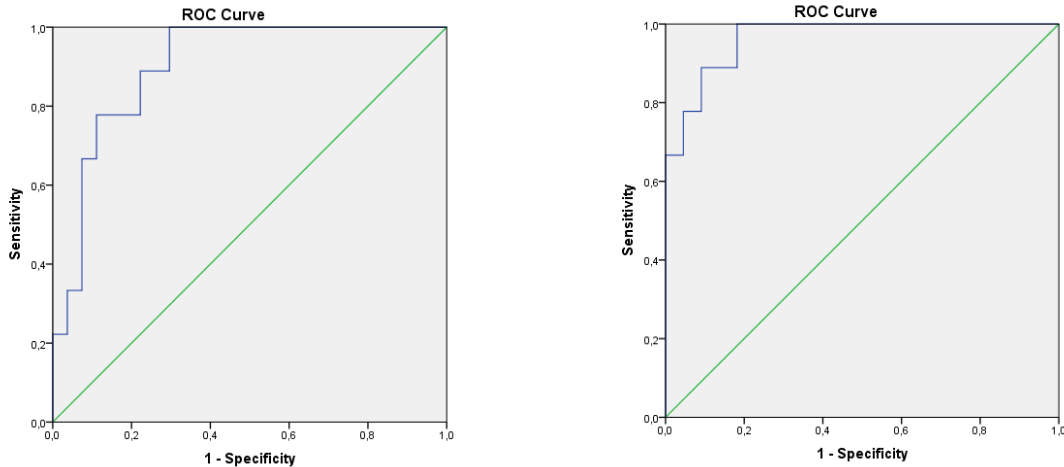


Рисунок 3.21 – ROC-анализ уровня GLP-1 и GLP-2 у обследуемых групп

Учитывая достаточно высокую чувствительность и специфичность таких показателей, как состав микробиоты методом 16 s РНК-секвенирования, уровень GLP-1 и GLP-2, они были использованы в качестве предикторов для построения прогностической модели влияния состава микробиоты кишечника и уровня GLP-1 и GLP-2, где определена функция каждого из показателей. Для сравнения предложено две модели: «Прогностическая модель 1», таблица 3.38, где в качестве показателей состава микробиоты используются основные представители микроорганизмов, показавших высокую достоверность в предыдущих статистических анализах, всего 15 показателей (филы *Firmicutes*, *Bacteroidota*, *Actinobacteriota*; семейства *Ruminococcaceae*, *Oscillospiraceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Coriobacteriaceae*; роды *Faecalibacterium*, *Eisenbergiella*, *Bacteroides*, *Barnesiella*; виды *Bacteroides*, *Bacteroides\_eggerthii* и уровень GLP-1 и GLP-2. «Прогностическая модель 2», таблица 3.39, где в качестве показателей, характеризующих состав микробиоты взяты некоторые показатели исследования КЦЖК в кале (всего 10 показателей): абсолютное

содержание уксусной, пропионовой, масляной кислот, суммарное содержание кислот с разветвленной цепью, показатели ИЗОС<sub>n</sub>/С<sub>n</sub>, ИЗОС<sub>5</sub>/С<sub>5</sub>, суммарное содержание С<sub>2</sub>+С<sub>3</sub>+С<sub>4</sub>+С<sub>5</sub>+С<sub>6</sub>+ИЗОС<sub>4</sub>+ИЗОС<sub>5</sub>+ИЗОС<sub>6</sub>, анаэробный индекс и уровень GLP-1 и GLP-2. Указанные «Прогностическая модель 1» и «Прогностическая модель 2» были построены на обучающей выборке.

Таблица 3.38 – «Прогностическая модель 1» влияния состава микробиоты кишечника, исследованного методом 16 s РНК-секвенирования и уровня GLP-1 и GLP-2 на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков

№	Канонические коэффициенты дискриминантной функции	
	предикторы	функция
1.	<i>p_Firmicutes</i>	-0,001
2.	<i>p__Bacteroidota</i>	0,02
3.	<i>p__Actinobacteriota</i>	-0,328
4.	<i>f_Ruminococcaceae</i>	0,134
5.	<i>f_Oscillospiraceae</i>	0,084
6.	<i>f_Bifidobacteriaceae</i>	0,361
7.	<i>f_Coriobacteriaceae</i>	0,309
8.	<i>g_Faecalibacterium</i>	-0,118
9.	<i>g_Eisenbergiella</i>	2,885
10.	<i>g_Bacteroides</i>	-0,001
11.	<i>g_Barnesiella</i>	3,709
12.	<i>s_Bacteroides,</i>	-0,012
13.	<i>s_Bacteroides_eggerthii</i>	-0,057
14.	GLP-1	0,030
15.	GLP-2	0,003
Константа		-6,442

Таблица 3.39 – «Прогностическая модель 2» влияния метаболической активности микробиоты кишечника и уровня GLP-1 и GLP-2 на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков

№	Канонические коэффициенты дискриминантной функции	
	предикторы	функция
1.	C2 (уксусная) (абсолютное)	0,693
2.	C3 (пропионовая) (абсолютное)	3,751
3.	C4 (масляная) (абсолютное)	1,968
4.	Суммарное содержание Изо Cn (абсолютное)	1,59 6
5.	ИзоCn/Cn	-0,574
6.	ИзоC5/C5	0,086
7.	Суммарное содержание C2+C3+C4+C5+C6+ изоC4+изоC5+изоC6	-1,120
8.	Анаэробный индекс	-1,160
9.	GLP-1	-0,004
10.	GLP-2	0,005
Константа		-2,357

Таким образом, «Прогностическая модель 1», таблица 3.40 и «Прогностическая модель 2» таблица 3.41 показали одинаковую точность полученных результатов, в плане оценки предикторов развития метаболических изменений.

Таблица 3.40 – Точность прогнозов развития избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков с помощью «прогностической модели 1» в исследуемых группах

Точность прогнозов				
1 – основная группа, 2 – контрольная группа		прогнозируемый результат в группах		Общий прогнозируемый результат
		основная группа	контрольная группа	
Количество, обследуемых пациентов в группах (чел.)	основная группа	74	0	74
	контрольная группа	0	44	44
Точность прогностической модели в группах (%)	основная группа	95,0	0	95,0
	контрольная группа	0,0	95,0	95,0

Таблица 3.41 –Точность прогнозов развития избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков с помощью «Прогностической модели 2» в исследуемых группах

Точность прогнозов				
1 – основная группа 2 – контрольная группа		Прогнозируемый результат в группах		Общий прогнозируемый результат
		основная группа	контрольная группа	
Количество, обследуемых пациентов в группах (чел.)	основная группа	74	0	74
	контрольная группа	0	44	44
Точность прогностической модели в группах (%)	основная группа	95,0	0	95,0
	контрольная группа	0,0	95,0	95,0

Учитывая то, что биохимическое исследование кала – оценка уровня КЦЖК, более доступное исследование в рутинной клинической практике ввиду более низкой стоимости и поэтому может быть рекомендована для

ранней диагностики метаболических изменений в группах детей с высоким риском по развитию ожирения, особенно, если в анамнезе есть данные, указывающие на факторы, способствующие нарушению микробиоты кишечника (роды путем кесаревого сечения, искусственное вскармливание, применение антибиотиков и др.).



## 4 ОБСУЖДЕНИЕ

Ожирение является многофакторным заболеванием. Изменение рациона питания, преобладание в рационе рафинированных, высококалорийных продуктов с повышенным содержанием жиров и сахаров, с низким содержанием витаминов, минералов, неперевариваемых волокон и прогрессирующую гипокинезию во всех сферах жизни современного человека приводит к поступлению в кровь большого количества энергетического материала, который не соответствует энергозатратам современного человека и приводит в том числе и к изменению кишечной микробиоты. По современным данным, кишечная микробиота (КМБ) играет важную роль в патофизиологии ожирения, участвуя в регуляции МТ, энергетического гомеостаза и воспаления, так как физиологические функции КМБ распространяются далеко за пределы кишечника (печень, головной мозг, жировая ткань и др.) [5; 17; 19]. Кроме того, ежегодное увеличение количества детей с избыточной массой тела и ожирением во всем мире является плохо контролируемой актуальной проблемой еще и потому, что ее решение затруднено отсутствием в арсенале педиатров и детских эндокринологов ранних, надежных, доклинических предикторов развития метаболического синдрома, кроме антропометрических показателей. Поэтому изучение показателей состава и метаболической активности микробиоты кишечника ребенка в раннем периоде и уровня определенных инкретиннов является определенным «окном возможностей», которое позволит выделить группу риска детей, у которых имеются изменения микробиоты кишечника, что впоследствии может привести к развитию метаболического синдрома для обеспечения диспансерного наблюдения, мониторинга и профилактики развития метаболического синдрома, в том числе путем модификации режима, образа жизни и диетических воздействий.

В рамках проведенного исследования были изучены данные 74 детей и подростков с ожирением и 44 с нормальной массой тела. Группы сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, SDS ИМТ и показателям биомпедансметрии.

Целью исследования было установить значимость качественного и количественного состава, метаболической активности микробиоты кишечника в развитии клинко-гормональных и инструментальных нарушений при ожирении для оптимизации диспансеризации и проведения своевременной персонифицированной терапии.

В результате проведенного исследования, при анализе данных анамнеза обследованных детей были выявлены, факторы, влияющие на кишечную микробиоту (у 33,3 % роды путем кесарева сечения, непродолжительное грудное вскармливание до 6 мес, только 54 % детей получали грудное вскармливание, с рождения находились на искусственном вскармливании 7 % детей, раннее назначение антибактериальной терапии у 81 % детей, большие прибавки в весе у матерей во время беременности у 56 % и др.).

Сахарный диабет 2 типа, согласно данным анамнеза, регистрировался у 58 % родственников детей основной группы. Согласно проанализированным амбулаторным картам, у большей части детей (44 %) впервые избыточная прибавка в весе регистрировалась в возрасте до 6 мес, у 21% детей в возрасте с 12–24 мес. – период перехода на общий стол, у 14% в возрасте 24–60 мес., когда ребенок уже может самостоятельно выбирать пищу и отдает предпочтение высококалорийны, сладким продуктам, у 14 % детей старше 60 мес. Таким образом, целесообразно использовать данные периоды для исследования микробиоты и уровня определенных гормонов у детей, угрожаемых по развитию ожирения. При исследовании лабораторных показателей выявлен более низкий уровень белка и кальция у детей основной группы можно связать с нерациональным питанием, связанным с большим количеством углеводов и низким количеством белка в питании и

продуктов богатых кальцием, либо о низкой его усвояемости. В липидограмме имелись отличия только по уровню триацилглицеридов, уровень которых в основной группе составлял 1,1 (0,8; 1,7), а у группы контроля был ниже 0,9 (0,7; 1,0) ( $p = 0,044$ ). Хотя уровень триацилглицеридов в основной группе в среднем не превышал нормальные показатели, отмечалась тенденция к увеличению, свидетельствующая об избыточном поступлении с пищей животных жиров. Триглицериды (TG, триацилглицерин, ТАГ, или триацилглицерид) представляют собой сложный эфир, полученный из глицерина и трех жирных кислот (из три- и глицерид). В организме человека высокие уровни триглицеридов в кровотоке связаны с высоким риском развития атеросклероза, инфаркта, инсульта. Однако относительное негативное влияние повышенных уровней триглицеридов по сравнению с отношением ЛПНП/ЛПВП пока неизвестно. Риск может быть частично объяснен сильной обратной зависимостью между уровнем триглицеридов и уровнем ЛПВП, а так же с высоким уровнем триглицеридов, увеличивающим количество маленьких плотных частиц ЛПНП. Оценивая исследованные гормональные показатели крови отмечено снижение уровня GLP-1 20 пг/мл (17,3; 24,0) у детей с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с группой контроля 29,6 пг/мл (24,9; 33,0), ( $p < 0,001$ ) и уровень GLP-2 102,95 пг/мл (91,97; 149,15) и 506,1 пг/мл (385,5; 698,7), ( $p < 0,001$ ) соответственно. Уровень глюкагона, лептина и резистина был так же ниже в основной группе 174,3 пг/мл (156,2; 200,1), 4,5 пг/мл (2,2; 23,7) и 8,8 нг/мл (7,3; 26,7), чем в группе контроля 223,9 (210,3; 271,9) пг/мл, 19,0 пг/мл (12,5; 25,7) и 25,1 нг/мл (24,4; 25,7) соответственно. Инсулин значительно повышен в группе детей с ожирением 16,1 (10,2; 33,5) по сравнению с детьми с нормальной массой тела 5,7 (5,1; 7,9), ( $p = 0,001$ ). Достоверных отличий в уровне С-пептида и ирисина не было. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были получены данные, свидетельствующие об увеличении печени – гепатоспленомегалии (увеличение КВР, увеличение правой доли печени) у детей и подростков с

ожирением, что сопоставимо с результатами исследованиями других авторов [5,7]. При проведении биоимпедансометрии оценивался композиционный состав тела обеих групп. При оценке жировой ткани все показатели были увеличены в основной группе: площадь висцерального жира (VFA), процентное содержания жировой ткани (PBF) в организме и распределение ее по сегментам, а показатель абсолютного содержания жира (BFM) значимо повышен. BMI был так же повышен в основной группе. Оценка мышечной ткани проводилось, с использованием следующих показателей: активная масса клеток (SMM), тощая масса и распределение ее по сегментам (SLM). Показатель SLM повышен у детей с ожирением 40,9 (32,5; 51,1) по сравнению с детьми с нормальной массой тела 32,3 (26,0; 42,1). Показатель SMM достоверно между группами не отличался. Таким образом, дети основной группы имели хорошо развитую мышечную ткань, что может быть дополнительной точкой приложения для воздействия адекватно подобранной двигательной активностью и может привести к снижению жировой ткани. При оценке водного баланса отмечалось увеличение общей воды (TBW) и внутриклеточной (ICW) воды в основной группе, что свидетельствовало об избыточной задержке жидкости в организме. Из показателей общего состояния организма у детей основной группы отмечалось повышение: индекса безжировой массы тела (FFMI), индекса жировой массы тела (FMI).

Результаты проведенного исследования позволили сформулировать гипотезу о вкладе микробиоты кишечника в развитие метаболического синдрома и ожирения у детей. Полученные сопоставимые и взаимодополняющие данные по изучению микробиоты двумя различными способами, согласно которым микробиота кишечника детей, страдающих ожирением, характеризуется увеличением представленности бактерий филов *Actinobacteriota* и *Euryarchaeota*, с достоверным снижением филов *Bacteroidota*, что сопоставимо с данными полученными в современных исследованиях [32;33;134;199]. Согласно многим исследованиям тип

*Bacteroidota* является стабильным и метаболически активным компонентом микробиоты, со снижением которого отмечена связь с развитием таких заболеваний как ожирение, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, синдром раздраженного кишечника [6;147]. Кроме того, *Bacteroides* являются антагонистами шигелл, сальмонелл, некоторых видов эшерихий. По сравнению с некоторыми современными исследованиями фило *Firmicutes*, *Verrucomicrobiota*, *Proteobacteria*, *Desulfobacterota*, *Cyanobacteria*, *Campilobacterota* достоверно не отличался по сравнению с группой контроля [199]. На уровне родов у детей основной группы были повышены род *Bifidobacterium* (тип *Actinobacteria*), что подтверждают рядом исследований [24;134], в том числе Р . J *Turnburgh* et al., в котором он обнаружил на мышинной модели, обогащение бактериальных генов, связанных с увеличением сбора энергии. Данная находка была подтверждена у людей путем сравнения микробного транскриптома у ди-/монозиготных близнецов с ожирением и нормальной массой тела . Соответственно микробиом кишечника человека с ожирением обогащен генами, участвующими в микробной переработке углеводов, что является ассоциативным представлением таксономических различий в *Actinobacteria* (вносящих 75 % обогащенных ожирением генов) и *Bacteroidetes* (вносящих 42 % «постных» генов) [ 24 ]. *Bifidobacterium* в процессе жизнедеятельности вырабатывают ряд короткоцепочечных жирных кислот, в основном, это уксусная и молочная кислоты (в молярном отношении 3:2), а также муравьиная и янтарная, участвующих во многих процессах организма.

У детей с ожирением в большей степени были увеличены роды бактерий , участвующих в производстве ацетата (уксусной кислоты) и молочной кислоты, такие как:

-*Ruminococcus*, который участвует в расщеплении целлюлозы с образованием метана, накапливающий в цитоплазме резервный йодофильный

полимер глюкозы, продуцирующий карбоновые и короткоцепочечные жирные кислоты в основном уксусную, молочную (дополнительную) [2; 3].

-Род *Dorea* относящийся к семейству *Lachnospiraceae*, входит в порядок *Clostridiales*, класс *Clostridia*, род облигатно-анаэробных грамположительных неспорообразующих бактерий. Участвует в ферментации глюкозы и некоторых других сахаров. Основные продукты метаболизма являются этанол, муравьиная и уксусная кислоты, водород и углекислый газ, молочная кислота (но не обязательно). Масляную кислоту (бутираты) не продуцируют.

У детей с избыточной массой тела и ожирением были снижены основные роды бактерии, участвующие в синтезе бутирата (масляной кислоты) в толстой кишке (*Faecalibacterium prausnitzii* (наряду с *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*, *Roseburia faecis*, *Roseburia cecicola* и *Coprococcus*), что так же подтверждается исследованиями [102;108;116]. Таким образом, полученные данные подтверждают исследования, в которых была доказана связь бактерий рода *Faecalibacterium* с нормальным метаболизмом и здоровым кишечником. Поддержанию сбалансированной представленности бактерий способствуют употребление в пищу цельнозерновых продуктов, фруктов и овощей. Масляная кислота играет большую роль в физиологии, она является основным энергетическим материалом для эпителиоцитов, поддерживает кишечный гомеостаз (контролирует нормальное развитие клеток кишечника и минимизирует движение ЛПС из кишечника в системный кровоток, обеспечивая плотность клеточных контактов). Нарушение этого барьера такими факторами, как диета или патогенные бактерии, может привести к дислокации ЛПС и перемещению его между соединениями кишечного барьера в кровоток. Эта негерметичность и нарушенная проницаемость кишечника означает, что макрофаги могут проникать в эту область, продуцировать и активировать воспалительные цитокины, приводя к местному воспалению [90]. Кроме того, ЛПС связывается с toll-подобным рецептором 4 (TLR-4), обнаруженным на

иммунных клетках, и при этом может активировать провоспалительные каскады как локально в кишечнике, так и в отдаленных участках [121]. После инъекции ЛПС здоровым людям N.N. Mehta et al. [90] обнаружили повышенную инсулинорезистентность, поскольку рецепторы инсулина в жировой ткани подавлялись, хотя функция бета-клеток поджелудочной железы не была нарушена. Кроме того, исследование Y. Tian et al. [271] сообщили, что пробиотическая терапия с ассоциированной патологией у грызунов, в частности, уменьшая механизмы, связанные с диабетом 2 типа, такие как дисфункция бета-клеток, свидетельствующее о проникновении ЛПС в кровоток выше у детей с избыточной массой тела и ожирением. Преобладающим типом для обследуемых групп являлся *Fermicutes*, что соотносится с литературными данными. Кроме того, отмечено в составе микробиоты кишечника детей основной группы меньшее число типов в отличии от группы контроля (тип *Proteobacteria* практически не встречался в основной группе, это свидетельствует о более низком разнообразии микробиоты детей с избыточной массой тела и ожирением, чем у детей с нормальной массой тела. Согласно литературным данным, разнообразие микробиоты кишечника определяет генетическую вариацию среди индивидуумов, повышая толерантность к негативным факторам окружающей среды [44]. Недостаточная вариативность микробиоты кишечника у матери неблагоприятно сказывается на риске заболеваний у новорожденных детей, таких, как ожирение, атопический дерматит, воспалительные заболевания кишечника, диабета 1 и 2 типов [40; 136]. Кроме того, у детей с избыточной массой тела и ожирением статистически значимо были увеличены маркеры вирусов. Повышение вирусной нагрузки за счет персистирующих вирусов, таких как, вирус простого герпеса, *вируса Эбштейн-Барр* и др. у пациентов, страдающих ожирением подтверждается исследованиями, проведенными в последнее время. Вирусы в синергии с диетой с высоким содержанием жиров в питании способствуют индукции ожирения. Доказано в исследованиях, что

противовирусные интерфероны (ИФНс), являясь ключевыми регуляторами иммунитета против вирусных инфекций и аутоиммунитета и играют ключевую роль в регуляции адипогенеза. Кишечная микробиота поддерживает внутреннюю сигнализацию ИФН, которая широко участвует в регуляции липидного обмена. Однако длительные ИФН-реакции при персистирующих вирусных инфекциях и ожирении представляют собой взаимную причинно-следственную связь между восприимчивостью к вирусам и ожирением [271]. В противоположность биотопу «Тонкая кишка» при исследовании биотопа «Просветная микробиота толстой кишки» в основной группе общая бактериальная нагрузка была снижена, чем в группе контроля, что свидетельствует о «бедности» полостной микробиоты, что подтверждается современными исследованиями [32;241]. Преобладающим типом для двух групп был *Fermicutes* у 72 % детей основной группы и у 62,5 % контрольной. Тип *Proteobacteria* представлен лишь у 0,5 % детей группы контроля, в основной группе не встречался, что косвенным образом свидетельствует о низком биоразнообразии кишечной микробиоты детей с ожирением. Кроме того, у пациентов основной группы отмечалось снижение определенных родов бактерий *Bifidobacterium spp*, *Butyrivibrio spp* *Eubacterium spp*. *Prevotella spp* и др. Отмечалась взаимосвязь между отдельными представителями микробиома и показателями гормонов у обследуемых групп. Отмечалась положительная взаимосвязь между уровнем GLP-1 и *Clostridium tetani*  $r = 0,685$  ( $p = 0,029$ ), *Eubacterium spp*.  $r = 0,661$  ( $p = 0,038$ ) в контрольной группе. Отрицательная взаимосвязь между *Streptococcus mutans* (анаэробн) и уровнем GLP-1  $r = -0,802$  ( $p = 0,005$ ). В основной группе не отмечалась значимая взаимосвязь между отдельными представителями микробиоты и уровнем GLP-1. В группе детей с ожирением и избыточной массой тела отмечалась положительная взаимосвязь между уровнем GLP-2 и *Bifidobacterium spp*.  $r = 0,454$  ( $p = 0,010$ ), *Eggerthella lenta*  $r = 0,364$  ( $p = 0,044$ ). Отрицательная взаимосвязь отмечалась между *Clostridium coccoides*  $r = -0,425$  ( $p = 0,017$ ),



*Staphylococcus epidermidis*  $r = -0,43$  ( $p = 0,016$ ) и вирусом Эпштейн-Барр  $r = -0,467$  ( $p = 0,009$ ). Результаты полученные в ходе исследования согласуются с данными ряда авторов, предоставивших убедительные доказательства того, что снижение микробного разнообразия микробиоты кишечника приводят к определенным метаболическим изменениям, касающихся в частности уровня инкретинов, таких как GLP -1 и GLP -2 [31;51;146;215;217]. Кроме того, повышенная проницаемость кишечника, термин «дырявый кишечник» приводит к транслокации ЛПС бактерий из просвета кишечника в кровь, запуская целый каскад медленного воспалительного процесса, что в свою очередь проявляется развитием метаболического синдрома [187;226;253]. Наибольшее положительное влияние на уровень КЦЖК (уксусная, пропионовая, масляная), согласно полученным данным отмечалось со стороны фила *Bacteroidota*. Наименьшее отрицательное влияние только на синтез уксусной кислоты оказывает *Fermicutes*. На синтез масляной и пропионовой кислот отрицательное воздействие оказывает *Actinobacteria*. Отрицательное воздействие на синтез пропионовой кислоты оказывает *Euryarchaeota*.

Суммируя полученные результаты можно отметить, что дети и подростки страдающие избыточной массой тела или ожирением имели отягощенный анамнез, который оказывал определенное воздействие на изменение как на качественный, так и количественный состав микробиоты различных биотопов кишечника. Изменение состава микробиоты кишечника оказывает воздействие на уровень КЦЖК, а затем и инкретинов, приводя в последствии к формированию метаболического синдрома. Таким образом, выявленная взаимосвязь между синтезом КЦЖК и инкретинов, позволяет использовать исследование микробиоты кишечника в сочетании с исследованием уровня GLP -1 и GLP -2 в качестве метода диагностики МС и его предикторов еще до появления клинических симптомов в раннем возрасте у детей из группы риска.

## ВЫВОДЫ

1. Выявление пре-, интра- и постнатальных факторов, влияющих на формирование и становление микробиоты кишечника ребенка позволяет выделить критически значимые возрастные периоды, в которые регистрировалась наибольшая прибавка в массе тела (3-7 месяцев и 9-12 мес.), что может быть использовано для ранней диагностики метаболических нарушений.
2. Таксономический состав микробиоты кишечника у детей с ожирением и избыточной массой тела характеризуется преобладанием устойчивого фила (типа) *Actinobacteriota* и снижением фила *Bacteroidota*, входящих в состав филогенетическо ядра.
3. Метаболическая активность микробиоты кишечника у детей с ожирением и избыточной массой тела характеризуется снижением продукции всех короткоцепочечных жирных кислот, преимущественно бутирата, что сопровождается снижением некоторых видов бутирапродуцирующих бактерий, таких как *Faecalibacterium*. Наибольшее влияние на метаболическую активность оказывают бактерии рода *Bacteroides*, вида *Bacteroides\_eggerthii*.
4. Снижение продукции короткоцепочечных жирных кислот у детей с ожирением и избыточной массы тела приводит к уменьшению уровня инкретинов, особенно GLP-1 и GLP-2 в крови, способствуя развитию нарушений углеводного обмена.
5. Прогностическая модель, основанная на показателях короткоцепочечных жирных кислот в кале и уровня GLP-1 и GLP-2 позволяет выявить группу детей и подростков по развитию нарушений микробиоты кишечника для проведения диетических мероприятий и своевременной коррекции.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Исследование короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кале и уровня инкретинов GLP -1 и GLP -2 в крови целесообразно включать в план исследования детей раннего возраста при наличии в анамнезе факторов, способствующих изменению нормального биоценоза кишечника (родоразрешение путем кесарева сечения, отсутствие грудного вскармливания, прием антибактериальных препаратов в анамнезе и т.д.). Включение в обследование ребенка определение КЦЖК в качестве скрининга позволит определить риск развития ожирения и метаболического синдрома и нарушений углеводного обмена в дальнейшем.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- AgRp – агутиподобный пептид
- AP – area postrema
- BCM – Body cell mass (Активная масса клеток)
- BFM – Body fat mass (Жировая масса тела)
- BMC – Bone mineral content (Минералы, содержащиеся в костях)
- DIO-P – мышцы, склонные к ожирению
- DIO-R – мышцы, резистентные к ожирению
- ECW – Extracellular water (Внеклеточная вода организма)
- ENS – энтеральная нервная система
- FFAR2 и FFAR3(GPR41,43) – рецепторы свободных жирных кислот, связанные с G-белком
- FFM – Fat Free Mass (Безжировая масса тела)
- FFMI – Fat free mass index (Индекс безжировой массы тела)
- FMI – Fat mass index (Индекс жировой массы тела)
- GIP – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид
- GLP -1 и GLP -2 – глюкагоноподобный пептид 1 и 2
- GPCR120 – рецепторы жирных кислот
- HDAC3 – гистондеацетилаза
- HDL-C – липопротеин высокой плотности
- НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности
- ICW – Intracellular water (Внутриклеточная вода организма)
- IFN- $\gamma$  – интерферрон  $\gamma$
- IgA – иммуноглобулин А
- Lyz1 – кишечный лизоцим
- L -клетки – эндокринные клетки кишечника
- MyD88 – делеция центральной адаптерной молекулы toll-подобного рецептора

NK – естественные килеры

NO – оксид азота

Nod1 – Nod подобный рецептор ,цитозольный белок, является внутриклеточным рецептором, связывающим бактериальные пептидогликаны.

NTS – nucleus tractus solitarii

OR- отношение шансов

OTE – операционные таксономические единицы

PBF – Percent body fat (Процент жировой массы тела)

PP – панкреатический пептид

PYY – пептид YY

S \_ VAT – расчетная площадь висцерального жира

SDS – standart deviation score

SLM – Soft lean mass ( Тощая масса )

SMM – Sceletal muscle mass (Масса скелетной мускулатуры)

TBW – Total body water (Общая вода организма)

TLR-4-toll – подобный рецептор 4

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

Trp1 – фермент триптофан гидроксилаза

VFA – Visceral fat area (Площадь висцерального жира)

VNS – вегетативная нервная система

WHR – Waist hip ratio (англ.)

AMФК – 5'аденозин монофосфат–активируемая протеинкиназа

АТФ – аденозинтрифосфат или аденозинтрифосфорная кислота

БПБ – бутират-продуцирующие бактерии

ВЖД – высокожировая диета

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГХ-МС – газовая хроматография в сочетании с масс–спектрометрией

ДИ-доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КМБ – кишечная микробиота  
КЦЖК или SCFAs – короткоцепочечные жиронные кислоты  
ЛПБ – липополисахаридный белок  
ЛПС – липополисахариды  
МС – метаболический синдром  
МТ – масса тела  
ОБН – общая бактериальная нагрузка  
ПЖЖ – поджелудочная железа  
ПОМК (РОМС) – проопиомеланокортин  
СКК – холецистокинин  
ССК-1 и ССК-2 – рецепторы к холецистокинину 1 и 2  
ТГ – триглицериды  
ТМАО – триметиламиноксид  
ХС – общий холестерин  
ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности  
ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности  
ЦНС – центральная нервная система  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭКК – эндокринные клетки кишечника

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алешина, Е.И. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей / Е.И. Алешина, И.И. Ахметов, Н.В. Барышникова ; под ред. В.П. Новиковой, М.М. Гуровой. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2016. – 302 с. – ISBN 978-5-299-00801-2.
2. Ардатская, М.Д. Диагностическое значение содержания короткоцепочечных жирных кислот при синдроме раздраженного кишечника / М.Д. Ардатская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – Т. 10, N 3. – С. 36–41.
3. Ардатская, М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно–кишечного тракта : дис.... д-ра мед. наук / М.Д. Ардатская. – Москва, 2003. – 299 с.
4. Васюкова, О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза / О.В. Васюкова // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, N 1. – С. 70–73.
5. Верин, В.К. Гормоны и их эффекты : справочник / В.К. Верин, В.В. Иванов. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2012. – 134 с. – ISBN 978-5-93929-179-8.
6. Гурова, М.М. Микробиом человека – клинические аспекты формирования, новые механизмы взаимодействия и подходы к поддержанию здоровья (по материалам 3-го Международного симпозиума «Пре- и пробиотики в педиатрии», 28–30 апреля 2016 г., Гент) / М.М. Гурова // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14, N 4. – С. 49–54.
7. Гурова, М.М. Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением / М.М. Гурова, В.П. Новикова, А.И. Хавкин // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т. 7, N 3. – С. 4–10.

8. Демидова, Д.Ю. Кишечная микробиота как эндокринный орган / Д.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова, О.Ш. Ойроткинова // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, N 3. – С. 299–306.
9. Закревский, В.В. Фактическое питание и пищевой статус пациентов с метаболическим синдромом и дисбиозом кишечника / В.В. Закревский, Д.В. Копчак // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, N 4. – С. 328–332.
10. Здравоохранение в России – 2019 г. : [статистический сборник] / Федеральная служба государственной статистики. – URL: [https://gks.ru/bgd/regl/b19\\_34/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b19_34/Main.htm) (дата обращения: 21.04.2022).
11. Кишечная микробиота и ее взаимосвязь с ожирением у детей / Д.В. Савчук, В.Ф. Шин, Е.Д. Теплякова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17, N 5. – С. 54–61.
12. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» / В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Н.В. Болотова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, N 5. – С. 67–83.
13. Корниенко, Е.А. Ожирение и кишечная микробиота: современная концепция взаимосвязи / Е.А. Корниенко, О.К. Нетребенко // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, N 2. – С. 110–122.
14. Мазанкова, Л.Н. Микродисбиоз и эндогенные инфекции : руководство для врачей / Л.Н. Мазанкова, О.В. Рыбальченко, И.В. Николаева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 335 с. – ISBN 978-5-9704-4701-7.
15. Мельниченко, Г.А. Персонализированная эндокринология в клинических примерах / Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина, Е.И. Марова ; под ред. И.И. Дедова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 434 с. – ISBN 978-5-9704-5109-0.
16. Микробиота кишечника у детей с ожирением. Роль пробиотиков / И.Н. Захарова, И.В. Бережная, Е.В. Скоробогатова [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – N 10. – С. 134–142.



17. Нетребенко, О.К. Младенческие истоки ожирения / О.К. Нетребенко // Лечение и профилактика. – 2011. – N 1. – С. 42–49.
18. Розенберг, Г.С. Информационный индекс и разнообразие: Больцман, Котельников, Шеннон, Уивер... / Г.С. Розенберг // Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии. – 2010. – Т. 19, N 2. – С. 4–25.
19. Ситкин, С.И. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника / С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Т.Я. Вахитов // Альманах клинической медицины. – 2015. – N 40. – С. 12–34.
20. Современные подходы к проблеме регуляции массы тела (обзор) / П.П. Загоскин, И.П. Загоскина, Н.А. Савельева, В.А. Ляляев // Современная технология медицина. – 2014. – Т. 6, N 3. – С. 104–117.
21. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства / Т.В. Чубаров, А.В. Бессонова, О.А. Жданова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, N 2. – P. 163–168.
22. Шилов, А.М. Дисбиocenоз кишечника, пародонтит и метаболически ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания / А.М. Шилов, О.А. Зорина, Н.Б. Петрухина // Фарматека. – 2013. – N 14. – С. 85–91.
23. A clinical trial assessing the safety and efficacy of taranabant, a CB1R inverse agonist, in obese and overweight patients: a high-dose study / L.J. Aronne, S. Tonstad, M. Moreno [et al.] // Int. J. Obes. – 2010. – Vol. 34, N 5. – P. 919–935.
24. A core gut microbiome in obese and lean twins / P.J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunenko [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 457, N 7228. – P. 480–484
25. A core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters / S.M. Huse, Y. Ye, Y. Zhou, Fodor A.A. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 6. – P. e34242.
26. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / D. Paslier, A. Linneberg, H.B. Nielsen [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 464, N 7285. – P. 659–65.

27. A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese / L. Sun, Z. Yu, X. Ye [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, N 9. – P. 1925–1932.
28. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes / J. Qin, Y. Li, Z. Cai [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 490, N 7418. – P. 55–60.
29. A metagenomic insight into our gut's microbiome / P. Lepage, M.C. Leclerc, M. Joossens [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62, N 1. – P. 146–158.
30. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities / J. Zhang, Z. Guo, Z. Xue [et al.] // *ISME J.* – 2015. – Vol. 9, N 9. – P. 1979–1990.
31. A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP1 Resistance through an Enteric NO-Dependent and Gut Brain Axis Mechanism / E. Grasset, A. Puel, J. Charpentier [et al.] // *Cell. Metab.* – 2017. – Vol. 25, N 5. – P. 1075–1090.e5.
32. Alteration of the gut microbiota associated with childhood obesity by 16S rRNA gene sequencing / X. Chen, H. Sun, F. Jiang [et al.] // *Peer J.* – 2020. – Vol. 8. – P. e8317.
33. Altered gut microbiota and compositional changes in firmicutes and proteobacteria in Mexican undernourished and obese children / E.O. Méndez-Salazar, M.G. Ortiz-López, M.L. Granados-Silvestre [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2494.
34. An improved dual-indexing approach for multiplexed 16S rRNA gene sequencing on the Illumina MiSeq platform / D.W. Fadrosh, B. Ma, P. Gajer [et al.] // *Microbiome*. – 2014. – Vol. 2, N 1. – P. 6.
35. Analysis of 16S rRNA Primer Systems for Profiling of Thermophilic Microbial Communities / A.Y. Merkel, I.Y. Tarnovetskii, O.A. Podosokorskaya [et al.] // *Microbiology*. – 2019. – Vol. 88, N 6. – P. 671–680.

36. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides / G. Lach, H. Schellekens, T.G. Dinan, J.F. Cryan // *Neurotherapeutics*. – 2018. – Vol. 15, N 1. – P. 36–59.
37. Association of LIPA gene polymorphisms with obesity-related metabolic complications among severely obese patients / F. Guénard, A. Houde, L. Bouchard [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2012. – Vol. 20, N 10. – P. 2075–2082.
38. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety / C.W. Le Roux, R.L. Batterham, S.J. Aylwin [et al.] // *Endocrinology*. – 2006. – Vol. 147, N 1. – P. 3–8.
39. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life / L. Moles, M. Gómez, H. Heilig [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 6. – P. e66986.
40. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation / M.I. Lassenius, K.H. Pietiläinen, K. Kaartinen [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34, N 8. – P. 1809–1815.
41. Bauer, P.V. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota / P.V. Bauer, S.C. Hamr, F.A. Duca // *Cell. Mol. Life Sci*. – 2016. – Vol. 73, N 4. – P. 737–755.
42. Bertrand, P.P. Serotonin release and uptake in the gastrointestinal tract / P.P. Bertrand, R.L. Bertrand // *Autonomic. Neurosci. Basic Clin*. – 2010. – Vol. 153, N 1–2. – P. 47–57.
43. Bifidobacteria or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration / B.O. Schroeder, G.M. Birchenough, M. Ståhlman [et al.] // *Cell Host Microbe*. – 2018. – Vol. 23, N 1. – P. 27–40.e7.
44. Brain-gut-microbe communication in health and disease / S. Grenham, G. Clarke, J. Cryan, T. Dinan // *Front. Physiol*. – 2011. – Vol. 2. – P. 94.

45. Buhmann, H. The gut-brain axis in obesity / H. Buhmann, C.W. Le Roux, M. Bueter // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 28, N 4. – P. 559–571.
46. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms / H.V. Lin, A. Frassetto, E.J. Kowalik [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 4. – P. e35240.
47. Cani, P.D. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagonlike peptide-1 and ghrelin) in rats / P.D. Cani, C. Dewever, N.M. Delzenne // *Br. J. Nutr.* – 2004. – Vol. 92, N 3. – P. 521–526.
48. Cani, P.D. Crosstalk between the gut microbiota and the endocannabinoid system: impact on the gut barrier function and the adipose tissue / P.D. Cani // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – Vol. 18, Suppl. 4. – P. 50–53.
49. Carbonero, F. Contributions of the microbial hydrogen economy to colonic homeostasis / F. Carbonero, A.C. Benefiel, H.R. Gaskins // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 9, N 9. – P. 504–518.
50. Carmody, R.N. Host-microbial interactions in the metabolism of therapeutic and diet-derived xenobiotics / R.N. Carmody, P.J. Turnbaugh // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124, N 10. – P. 4173–4181.
51. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability / P.D. Cani, S. Possemiers, T. Van de Wiele [et al.] // *Gut.* – 2009. – Vol. 58, N 8. – P. 1091–1103.
52. Characterization of the gut microbial Community of Obese Patients Following a weight-loss intervention using whole Metagenome shotgun sequencing / S. Louis, R.M. Tappu, A. Damms-Machado [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, N 2. – P. e0149564.

53. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla / M.A. Mahowald, F.E. Rey, H. Seedorf [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106, N 14. – P. 5859–5864.
54. Combined effects of oligofructose and *Bifidobacterium animalis* on gut microbiota and glycemia in obese rats / M.R. Bomhof, D.C. Saha, D.T. Reid [et al.] // *Obesity.* – 2014. – Vol. 22, N 3. – P. 763–771.
55. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production / G.D. Wu, C. Compher, E.Z. Chen [et al.] // *Gut.* – 2016. – Vol. 65, N 1. – P. 63–72.
56. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples / N. Segata, S.K. Haake, P. Mannon [et al.] // *Genome Biol.* – 2012. – Vol. 13, N 6. – P. R42.
57. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota / N. Kamada, G.Y. Chen, N. Inohara, G. Núñez // *Nat. Immunol.* – 2013. – Vol. 14, N 7. – P. 685–690.
58. Controversial Roles of Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids (SCFAs) on Pancreatic  $\beta$ -Cell Growth and Insulin Secretion / J.L. Liu, I. Segovia, X.L. Yuan, Z. Gao // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, N 3. – P. 910.
59. Cooke, A.R. Effect of first part of duodenum on gastric emptying in dogs: response to acid, fat, glucose, and neural blockade / A.R. Cooke, E.D. Clark // *Gastroenterology.* – 1976. – Vol. 70, N 4. – P. 550–555.
60. Correlation between body mass index and faecal microbiota from children / A. Ignacio, M.R. Fernandes, V.A. Rodrigues [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2016. – Vol. 22, N 3. – P. 258.e1–8.
61. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation / R.L. Batterham, H. Heffron, S. Kapoor [et al.] // *Cell. Metab.* – 2006. – Vol. 4, N 3. – P. 223–233.

62. Critical role of arcuate Y4 receptors and the melanocortin system in pancreatic polypeptide-induced reduction in food intake in mice / S. Lin, Y.C. Shi, E. Yulyaningsih [et al.] // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4, N 12. – P. e8488.
63. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling / R. Caesar, V. Tremaroli, P. Kovatcheva-Datchary [et al.] // *Cell. Metabolism*. – 2015. – Vol. 22, N 4. – P. 658–668.
64. Davis, J.D. Learning to sham feed : behavioral adjustments to loss of physiological postingestional stimuli / J.D. Davis, G.P. Smith // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* – 1990. – Vol. 259, N 6, Pt 2. – P. R1228–R1235.
65. De La Serre, C.B. Chronic exposure to low dose bacterial lipopolysaccharide inhibits leptin signaling in vagal afferent neurons / C.B. De La Serre, G. De Lartigue, H.E. Raybould // *Physiol. Behav.* – 2015. – Vol. 139. – P. 188–194.
66. De Silva, A. Gut hormones and appetite control: a focus on PYY and GLP-1 as therapeutic targets in obesity / A. De Silva, S.R. Bloom // *Gut. Liver*. – 2012. – Vol. 6, N 1. – P. 10–20.
67. Deacon, C.F. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo / C.F. Deacon, A.H. Johnsen, J.J. Holst // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – Vol. 80, N 3. – P. 952–957.
68. Deblur Rapidly Resolves Single-Nucleotide Community Sequence Patterns / A. Amir, D. McDonald, J.A. Navas-Molina [et al.] // *mSystems*. – 2017. – Vol. 2, N 2. – P. e00191–16.
69. DegePrime, a program for degenerate primer design for broad-taxonomic-range PCR in microbial ecology studies / L.W. Hugerth, H.A. Wefer, S. Lundin [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2014. – Vol. 80, N 16. – P. 5116–5123.
70. Development of high-throughput phenotyping of metagenomic clones from the human gut microbiome for modulation of eukaryotic cell growth / K.

Gloux, M. Leclerc, H. Iliozer [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2007. – Vol. 73, N 11. – P. 3734–3737.

71. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome / L.A. David, C.F. Maurice, R.N. Carmody [et al.] // *Nature.* – 2014. – Vol. 505, N 7484. – P. 559–563.

72. Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella* / P. Kovatcheva-Datchary, A. Nilsson, R. Akrami [et al.] // *Cell. Metab.* – 2015. – Vol. 22, N 6. – P. 971–982.

73. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation / M. Kasubuchi, S. Hasegawa, T. Hiramatsu [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7, N 4. – P. 2839–2849.

74. Dietary intake, energy metabolism, and excretory losses of adult male germfree Wistar rats / B.S. Wostmann, C. Larkin, A. Moriarty, E. Bruckner-Kardoss // *Lab. Anim. Sci.* – 1983. – Vol. 33, N 1. – P. 46–50.

75. Disruption of epithelial HDAC3 in intestine prevents diet-induced obesity in mice / J. Whitt, V. Woo, P. Lee [et al.] // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 155, N 2. – P. 501–513.

76. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women / M. Collado, E. Isolauri, K. Laitinen, S. Salminen // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 88, N 4. – P. 894–899.

77. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota / C.A. Lozupone, J.I. Stombaugh, J.I. Gordon [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 489, N 7415. – P. 220–230.

78. Duca, F.A. Fatty acid sensing in the gut and the hypothalamus: in vivo and in vitro perspectives / F.A. Duca, J.T. Yue // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 397, N 1–2. – P. 23–33.

79. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity / S. Dogra, O. Sakwinska, S.E. Soh [et al.] // *mBio.* – 2015. – Vol. 6, N 1. – P. e02419–14.

80. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human / A. Ichimura, A. Hirasawa, O. Poulain-Godefroy [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 483, N 7389. – P. 350–354.
81. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight / M. Kalliomäki, M.C. Collado, S. Salminen, E. Isolauri // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87, N 3. – P. 534–538.
82. Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children / C.G. Goldman, D.A. Barrado, N. Balcarce [et al.] // *Nutrition*. – 2006. – Vol. 22, N 10. – P. 984–988.
83. Effect of ileal infusion of short-chain fatty acids on pancreatic prandial secretion and gastrointestinal hormones in pigs / V. Sileikiene, R. Mosenthin, E. Bauer [et al.] // *Pancreas*. – 2008. – Vol. 37, N 2. – P. 196–202.
84. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women / M. Sanchez, C. Darimont, V. Drapeau [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2014. – Vol. 111, N 8. – P. 1507–1519.
85. Effects of a diet-based weight-reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency, eating behaviour traits, and psychosocial behaviours in obese individuals / M. Sanchez, C. Darimont, S. Panahi [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, N 3. – P. 284.
86. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide, YY, and Insulin / J. Korner, M. Bessler, L.J. Cirilo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, N. – P. 359–365.
87. Enterochromaffin 5-HT cells – A major target for GLP-1 and gut microbial metabolites / M.L. Lund, K.L. Egerod, M.S. Engelstoft [et al.] // *Mol. Metab.* – 2018. – Vol. 11. – P. 70–83.
88. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 473, N 7346. – P. 174–180.



89. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans / S. Rahat-Rozenbloom, J. Fernandes, G.B. Gloor, T.M. Wolever // *Int. J. Obes. (Lond.)*. – 2014. – Vol. 38, N 12. – P. 1525–1531.

90. Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans / N.N. Mehta, F.C. McGillicuddy, P.D. Anderson [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59, N 1. – P. 172–181.

91. Expression of the short chain fatty acid receptor GPR41/FFAR3 in autonomic and somatic sensory ganglia / M.K. Nohr, K.L. Egerod, S.H. Christiansen [et al.] // *Neuroscience*. – 2015. – Vol. 290. – P. 126–137.

92. Fayfman, M. Obesity, Motility, Diet, and Intestinal Microbiota-Connecting the Dots / M. Fayfman, K. Flint, S. Srinivasan // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2019. – Vol. 21, N 4. – P. 15.

93. Fermentable carbohydrate stimulates FFAR2-dependent colonic PYY cell expansion to increase satiety / L. Brooks, A. Viardot, A. Tsakmaki [et al.] // *Mol. Metab.* – 2017. – Vol. 6, N 1. – P. 48–60.

94. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota / R. Hansen, K.P. Scott, S. Khan [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10, N 7. – P. e0133320.

95. Fock, K.M. Diet and exercise in management of obesity and overweight / K.M. Fock, J. Khoo // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 28, Suppl. 4. – P. 59–63.

96. Fox, C. Maternal microbiome and pregnancy out-comes / C. Fox, K. Eichelberger // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104, N 6. – P. 1358–1363.

97. Freeland, K.R. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha / K.R. Freeland, T.M. Wolever // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 103, N 3. – P. 460–466.

98. G protein-coupled receptor120 (GPR120) transcription in intestinal epithelial cells is significantly affected by bacteria belonging to the bacteroides,

proteobacteria, and Firmicutes phyla / M. Fredborg, P.K. Theil, B.B. Jensen, S. Purup // *J. Anim. Sci.* – 2012. – Vol. 90, Suppl. 4. – P. 10–12.

99. Gibbs, J. Satiety role of the small intestine examined in sham-feeding rhesus monkeys / J. Gibbs, S. Maddison, E.T. Rolls // *J. Comp. Physiol. Psychol.* – 1981. – Vol. 95, N 6. – P. 1003–1015.

100. Giles, K. Structure of a glycoside hydrolase family 50 enzyme from a subfamily that is enriched in human gut microbiome Bacteroidetes / K. Giles, B. Pluvinage, A.B. Boraston // *Proteins.* – 2017. – Vol. 85, N 1. – P. 182–187.

101. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9–39 / C.M. Edwards, J.F. Todd, M. Mahmoudi [et al.] // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48, N 1. – P. 86–93.

102. Gomes, A.C. The human gut microbiota : Metabolism and perspective in obesity / A.C. Gomes, C. Hoffmann, J.F. Mota // *Gut. Microbes.* – 2018 . – Vol. 9 , N 4. – P. 308–325.

103. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects / D.Y. Oh, S. Talukdar, E.J. Bae [et al.] // *Cell.* – 2010. – Vol. 142, N 5. – P. 687–698.

104. Gribble, F.M. Enteroendocrine cells: chemosensors in the intestinal epithelium / F.M. Gribble, F. Reimann // *Annu. Rev. Physiol.* – 2016. – Vol. 78. – P. 277–299.

105. Grima, M. Obesity-recommendations for management in general practice and beyond / M. Grima, J. Dixon // *Aust. Fam. Physician.* – 2013. – Vol. 42, N 8. – P. 532–541.

106. Gut carbohydrate inhibits GIP secretion via a microbiota/SCFA/FFAR3 pathway / E.Y. Lee, X. Zhang, J. Miyamoto [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 239, N 3. – P. 267–276.

107. Gut Commensal E. coli Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth / J. Breton, N. Tennoune, N. Lucas [et al.] // *Cell. Metab.* – 2016. – Vol. 23, N 2. – P. 324–334.
108. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control / F.H. Karlsson, V. Tremaroli, I. Nookaew [et al.] // *Nature.* – 2013. – Vol. 498, N 7452. – P. 99–103.
109. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells / C.S. Reigstad, C.E. Salmonsén, J.F. Rainey [et al.] // *FASEB J.* – 2015. – Vol. 29, N 4. – P. 1395–1403.
110. Gut microbiome of the Hadza huntergatherers / S.L. Schnorr, M. Candela, S. Rampelli [et al.] // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – URL: <https://doi.org/10.1038/ncomms4654> ( дата обращения : 12.02.2022).
111. Gut Microbiota and Body Weight in School-Aged Children: The KOALA Birth Cohort Study / C.A. Mbakwa, G.D. Hermes, J. Penders [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2018. – Vol. 26, N 11. – P. 1767–1776.
112. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics / L. Abenavoli, E. Scarpellini, C. Colica [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, N 11. – P. 2690.
113. Gut microbiota as an “invisible organ” that modulates the function of drugs / X. Li, L. Liu, Z. Cao [et al.] // *Biomed Pharm.* – 2020. – Vol. 121. – P. 109653.
114. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels / M.I. Queipo-Ortuño, L.M. Seoane, M. Murri [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 5. – P. e65465.
115. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal / P.D. Cani, E. Lecourt, E.M. Dewulf [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 90, N 5. – P. 1236–1243.

116. Gut microbiota in obesity / B.N. Liu, X.T. Liu, Z.H. Liang, J.H. Wang // *World J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 27, N 25. – P. 3837–3850.
117. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review / D.K. Dahiya, Renuka, M. Puniya [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 563.
118. Gut Microbiota orchestrates energy homeostasis during cold / C. Chevalier, O. Stojanović, D.J. Colin [et al.] // *Cell.* – 2015. – Vol. 163, N 6. – P. 1360–1374.
119. Gut microbiota-derived propionate reduces cancer cell proliferation in the liver / L.B. Bindels, P. Porporato, E.M. Dewulf [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 107, N 8. – P. 1337–1344.
120. Gut-associated IgA+ immune cells regulate obesity-related insulin resistance / H. Luck, S. Khan, J.H. Kim [et al.] // *Nat. Commun.* – 2019. – Vol. 10, N 1. – P. 3650.
121. Guyenet, S.J. Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity / S.J. Guyenet, M.W. Schwartz // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, N 3. – P. 745–755.
122. Halford, J.C. 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists and the control of appetite / J.C. Halford, J.A. Harrold // *Appetite Control* / ed. H.G. Joost. – Berlin, Heidelberg : Springer, 2012. – P. 349–356. – ISBN - 13 978 - 3642247156.
123. Healthy Subjects Differentially Respond to Dietary Capsaicin Correlating with Specific Gut Enterotypes / C. Kang, Y. Zhang, X. Zhu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 101, N 12. – P. 4681–4689.
124. High relative abundance of firmicutes and increased TNF $\alpha$  levels correlate with obesity in children / Y.C. Orbe-Orihuela, A. Lagunas-Martínez, M. Bahena-Román [et al.] // *Salud. Publica Mex.* – 2018. – Vol. 60, N 1. – P. 5–11.
125. High relative abundance of *Lactobacillus reuteri* and fructose intake are associated with adiposity and cardiometabolic risk factors in children from

Mexico City / E.E. Huerta-Ávila, I. Ramírez-Silva, L.E. Torres-Sánchez [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, N 6. – P. 1207.

126. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome / F. Filippis De, N. Pellegrini, L. Vannini [et al.] // *Gut*. – 2016. – Vol. 65, N 11. – P. 1812–1821.

127. Holling, C.S. Resilience and stability of ecological systems / C.S. Holling // *Annu. Rev. Ecol. Syst.* – 1973. – Vol. 4, N 1. – P. 1–23.

128. Hornef, M. Does a prenatal bacterial microbiota exist? / M. Hornef, J. Penders // *Mucosal. Immunol.* – 2017. – Vol. 10, N 3. – P. 598–601.

129. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales / L.A. David, A.C. Materna, J. Friedman [et al.] // *Genome Biol.* – 2014. – Vol. 15, N 7. – P. R89.

130. Hubbell, S.P. Neutral theory and the evolution of ecological equivalence / S.P. Hubbell // *Ecology*. – 2006. – Vol. 87, N 6. – P. 1387–1398.

131. Human gut microbiota associated with obesity in chinese children and adolescents / Y.P. Hou, Q.Q. He, H.M. Ouyang [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – Vol. 2017. – URL: <https://doi.org/10.1155/2017/7585989> ( дата обращения : 12.02.2022).

132. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia / A.V. Tyakht, E.S. Kostryukova, A.S. Popenko [et al.] // *Nat. Commun.* – 2013. – Vol. 4. – URL: <https://doi.org/10.1038/ncomms3469> ( дата обращения : 12.02.2022).

133. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa / C. De Filippo, D. Cavalieri, M. Di Paola [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010. – Vol. 107, N 33. – P. 14691–14696.

134. Impact of early events and lifestyle on the gut microbiota and metabolic phenotypes in young school-age children / H. Zhong, J. Penders, Z. Shi [et al.] // *Microbiome*. – 2019. – Vol. 7, N 1. – P. 2.

135. Impact of Gut Dysbiosis on Neurohormonal Pathways in Chronic Kidney Disease / N. Jazani, J. Savoj, M. Lustgarten [et al.] // *Diseases*. – 2019. – Vol. 7, N 1. – P. 21.

136. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease / C.L. Boulangé, A.L. Neves, J. Chilloux [et al.] // *Genome Med*. – 2016. – Vol. 8, N 1. – P. 42.

137. Improvement of Obesity and Glucose Tolerance by Acetate in Type 2 Diabetic Otsuka LongEvans Tokushima Fatty (OLETF) Rats / H. Yamashita, K. Fujisawa, E. Ito [et al.] // *Biosci. Biotechnol. Biochem*. – 2007. – Vol. 71, N 5. – P. 1236–1243.

138. Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota / F.A. Duca, T.D. Swartz, Y. Sakar, M. Covasa // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N 6. – P. e39748.

139. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses / M.A. Nauck, E. Homberger, G.S. Eberhard [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 1986. – Vol. 63, N 2. – P. 492–498.

140. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis / J.M. Yano, K. Yu, G.P. Donaldson [et al.] // *Cell*. – 2015. – Vol. 161, N 2. – P. 264–276.

141. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis / J.D. Crane, R. Palanivel, E.P. Mottillo [et al.] // *Nat. Med*. – 2015. – Vol. 21, N 2. – P. 166–172.

142. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36 / R.L. Batterham, M.A. Cohen, S.M. Ellis [et al.] // *New Engl. J. Med*. – 2003. – Vol. 349, N 10. – P. 941–948.

143. Inhibition of pacemaker activity in interstitial cells of Cajal by LPS via NF- $\kappa$ B and MAP kinase / D.C. Zuo, S. Choi, P.K. Shahi [et al.] // *World J. Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 19, N 8. – P. 1210–1218.

144. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women / E.M. Dewulf, P.D. Cani, S.P. Claus [et al.] // *Gut*. – 2012. – Vol. 62, N 8. – P. 1112–1121.
145. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes / A.V. Hartstra, K.E. Bouter, F. Bäckhed, M. Nieuwdorp // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38, N 1. – P. 159–165.
146. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept / M.C. Simon, K. Strassburger, B. Nowotny [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38, N 10. – P. 1827–1834.
147. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents / A. Santacruz, A. Marcos, J. Wrnberg [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2009. – Vol. 17, N 10. – P. 1906–1915.
148. Intervention with kimchi microbial community ameliorates obesity by regulating gut microbiota / S.E. Park, S.J. Kwon, K.M. Cho [et al.] // *J. Microbiol.* – 2020. – Vol. 58, N 10. – P. 859–867.
149. Intestinal cholecystinin controls glucose production through a neuronal network / G.W. Cheung, A. Kokorovic, C.K. Lam [et al.] // *Cell. Metab.* – 2009. – Vol. 10, N 2. – P. 99–109.
150. Intestinal epithelial MyD88 is a sensor switching host metabolism towards obesity according to nutritional status / A. Everard, L. Geurts, R. Caesar [et al.] // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 5648.
151. Intestinal microbiota in healthy adults : temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms / J. Jalanka-Tuovinen, A. Salonen, J. Nikkilä [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, N 7. – P. e23035.
152. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breastfeeding, and antibiotics / M. Fallani, D.

Young, J. Scott [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 51, N 1. – P. 77–84.

153. Intestinal Sensing by Gut Microbiota : Targeting Gut Peptides / M. Covasa, R.W. Stephens, R. Todorean, C. Cobuz // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 10. – P. 82.

154. Intraperitoneal CCK, and fourth-intraventricular Apo AIV require both peripheral and NTS CCK1R to reduce food intake in male rats / C.C. Lo, W. Sean Davidson, S.K. Hibbard [et al.] // *Endocrinology*. – 2014. – Vol. 155, N 5. – P. 1700–1707.

155. Investigation of structure-activity relationships of oxyntomodulin (Oxm) using oxm analogs / M.R. Druce, J.S. Minnion, B.C. Field [et al.] // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150, N 4. – P. 1712–1721.

156. John, G.K. The Gut Microbiome and Obesity / G.K. John, G.E. Mullin // *Curr. Oncol. Rep.* – 2016. – Vol. 18, N 7. – P. 1–7.

157. Jonkers, D. Omeprazole inhibits growth of gram-positive and gram-negative bacteria including *Helicobacter pylori* in vitro / D. Jonkers, E. Stobberingh, R. Stockbrügger // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1996. – Vol. 37, N 1. – P. 145–150.

158. Kitchens, R.L. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interactions / R.L. Kitchens, P.A. Thompson // *J. Endotoxin. Res.* – 2005. – Vol. 11, N 4. – P. 225–229.

159. Knomics-Biota – a system for exploratory analysis of human gut microbiota data / D. Efimova, A. Tyakht, A. Popenko [et al.] // *BioData Min.* – 2018. – Vol. 11. – P. 25.

160. Koropatkin, N.M. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota / N.M. Koropatkin, E.A. Cameron, E.C. Martens // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2012. – Vol. 10, N 5. – P. 323–335.

161. La Barre, J. Sur les possibilités d'un traitement du diabète par lincétine / La Barre J. // *Bull. Acad. R. Med. Belg.* – 1932. – Vol. 12. – P. 620–634.



162. Landman, C. Gut microbiota: Description, role and patho-physiologic implications / C. Landman, E. Quévrain // *Rev. Med. Interne.* – 2016. – Vol. 37, N 6. – P. 418–423.
163. Ley, R.E. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine / R.E. Ley, D.A. Peterson, J.I. Gordon // *Cell.* – 2006. – Vol. 124, N 4. – P. 837–885.
164. Li, K. Analyses of the stability and core taxonomic memberships of the human microbiome / K. Li, M. Bihan, B.A. Methé // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 5. – P. e63139.
165. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes / G.D. Wu, J. Chen, C. Hoffmann [et al.] // *Science.* – 2011. – Vol. 334, N 6052. – P. 105–108.
166. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition / M. Rajilić-Stojanović, H.G. Heilig, S. Tims [et al.] // *Environ. Microbiol.* – 2013. – Vol. 15, N 4. – P. 1146–1159.
167. Loss of FFA2 and FFA3 increases insulin secretion and improves glucose tolerance in type 2 diabetes / C. Tang, K. Ahmed, A. Gille [et al.] // *Nat. Med.* – 2015. – Vol. 21, N 2. – P. 173–177.
168. Loss of glucagon-like peptide-2-induced proliferation following intestinal epithelial insulin-like growth factor-1-receptor deletion / K.J. Rowland, S. Trivedi, D. Lee [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 141, N 6. – P. 2166–2175.e7.
169. Low plasma levels of pancreatic polypeptide in obesity / V. Lassmann, P. Vague, B. Vialettes, M.C. Simon // *Diabetes.* – 1980. – Vol. 29, N 6. – P. 428–430.
170. Martínez, I. Long-term temporal analysis of the human fecal microbiota revealed a stable core of dominant bacterial species / I. Martínez, C.E. Muller, J. Walter // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 7. – P. e69621.
171. Mathur, R.M. Obesity and the microbiome / R. Mathur, G.M. Barlow // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 9, N 8. – P. 1087–1099.

172. Mayer, E.A. Gut/brain axis and the microbiota / E.A. Mayer, K. Tillisch, A. Gupta // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125, N 3. – P. 926–938.
173. Measurement of the incretin hormones: glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulintropic peptide / R.E. Kuhre, N.J. Wewer Albrechtsen, B. Hartmann [et al.] // *J. Diabetes Complicat.* – 2015. – Vol. 29, N 3. – P. 445–450.
174. Mechanisms of peptide YY release induced by an intraduodenal meal in rats: neural regulation by proximal gut / X. Fu-Cheng, Y. Anini, J. Chariot [et al.] // *Pflügers Arch.* – 1997. – Vol. 433, N 5. – P. 571–579.
175. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants / M.J. Gosalbes, S. Llop, Y. Vallès [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2013. – Vol. 43, N 2. – P. 198–211.
176. Meehan, C.J. A phylogenomic view of ecological specialization in the Lachnospiraceae, a family of digestive tract-associated bacteria / C.J. Meehan, R.G. Beiko // *Genome Biol. Evol.* – 2014. – Vol. 6, N 3. – P. 703–713.
177. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance / P.D. Cani, J. Amar, M.A. Iglesias [et al.] // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56, N 7. – P. 1761–1772.
178. Metabolic niche of a prominent sulfate-reducing human gut bacterium / F.E. Rey, M.D. Gonzalez, J. Cheng [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2013. – Vol. 110, N 33. – P. 13582–13587.
179. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus / C.M. Boney, A. Verma, R. Tucker, B.R. Vohr // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115, N 3. – P. e290–296.
180. *Methanomassiliicoccus luminyensis* gen. nov., sp. nov., a methanogenic archaeon isolated from human faeces / B. Dridi, M.L. Fardeau, B. Ollivier [et al.] // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2012. – Vol. 62, Pt 8. – P. 1902–1907.

181. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects / A. Schwartz, D. Taras, K. Schäfer [et al.] // *Obesity* (Silver Spring). – 2010. – Vol. 18, N 1. – P. 190–195.

182. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems / R.J. Mulders, K.C. de Git, E. Schéle [et al.] // *Obes. Rev.* – 2018. – Vol. 19, N 4. – P. 435–451.

183. Miller, W.B. The Eukaryotic Microbiome: Origins and Implications for Fetal and Neonatal Life / W.B. Miller // *Front. Pediatr.* – 2016. – Vol. 4. – P. 96.

184. Moore, B. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous / B. Moore // *Biochem. J.* – 1906. – Vol. 1, N 1. – P. 28–38.

185. Moran, C.P. Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target / C.P. Moran, F. Shanahan // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 28, N 4. – P. 585–597.

186. Mysorekar, I.U. Microbiome in parturition and preterm birth / I.U. Mysorekar, B. Cao // *Semin. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 32, N 1. – P. 50–55.

187. Nakamura, N.K. Metabolic diseases and pro- and prebiotics: mechanistic insights / N.K. Nakamura, S.T. Omaye // *Nutr. Metab.* – 2012. – Vol. 9, N 1. – P. 60.

188. Neuropeptide Y (NPY) Y4 receptor selective agonists based on NPY(32-36): development of an anorectic Y4 receptor selective agonist with picomolar affinity / A. Balasubramaniam, D.E. Mullins, S. Lin [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, N 8. – P. 2661–2665.

189. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats / J.T. Clark, P.S. Kalra, W.R. Crowley, S.P. Kalra // *Endocrinology.* – 1984. – Vol. 115, N 1. – P. 427–429.

190. Obesity and overweight // World Health Organization : [сайт]. – 2021. – 9 Jun. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 12.02.2022).

191. Obesity and Weight regulation / M. Wabish, D. Tews, C. Denzer [et al.] // *Year book of Pediatric Endocrinology 2010*. Endorsed by the European Society for

Paediatric Endocrinology (ESPE) / eds. K. Ong, Z. Hochberg. – Basel : Karger, 2012. – URL: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/320659#> (дата обращения: 12.02.2022).

192. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like peptide-1 / P.D. Cani, A.M. Neyrinck, N. Maton, N.M. Delzenne // *Obes. Res.* – 2005. – Vol. 13, N 6. – P. 1000–1007.

193. Optimizing taxonomic classification of marker-gene amplicon sequences with QIIME 2's q2-feature-classifier plugin / N.A. Bokulich, B.D. Kaehler, J.R. Rideout [et al.] // *Microbiome.* – 2018. – Vol. 6, N 1. – P. 90.

194. Overlap of endocrine hormone expression in the mouse intestine revealed by transcriptional profiling and flow cytometry / A.M. Habib, P. Richards, L.S. Cairns [et al.] // *Endocrinology.* – 2012. – Vol. 153, N 7. – P. 3054–3065.

195. Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure / L.L. Baggio, Q. Huang, T.J. Brown, D.J. Drucker // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 127, N 2. – P. 546–558.

196. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans / M.A. Cohen, S.M. Ellis, C.W. Le Roux [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, N 10. – P. 4696–4701.

197. Pancreatic polypeptide infusions reduce food intake in Prader-Willi syndrome / G.G. Berntson, W.B. Zipf, T.M. O'Dorisio [et al.] // *Peptides.* – 1993. – Vol. 14, N 3. – P. 497–503.

198. Panda, S. Structure and functions of the gut microbiome / S. Panda, F. Guarner, C. Manichanh // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* – 2014. – Vol. 14, N 4. – P. 290–299.

199. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations / A. Riva, F. Borgo, C. Lassandro [et al.] // *Environ. Microbiol.* – 2017. – Vol. 19, N 1. – P. 95–105.

200. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation / P.M. Catalano, K. Farrell, A. Thomas [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 90, N 5. – P. 1303–1313.

201. Peripheral motor action of glucagon-like peptide-1 through enteric neuronal receptors / A. Amato, L. Cinci, A. Rotondo [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2010. – Vol. 22, N 6. – P. 664–e203.
202. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats / C.L. Dakin, C.J. Small, R.L. Batterham [et al.] // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145, N 6. – P. 2687–2695.
203. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulation and lipogenic response in adipocytes of small-for-gestational age offspring / J.K. Yee, W.N. Lee, M.G. Ross [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond.)*. – 2012. – Vol. 9, N 1. – P. 62.
204. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses / D. Zeevi, T. Korem, N. Zmora [et al.] // *Cell.* – 2015. – Vol. 163, N 5. – P. 1079–1094.
205. Phillips, R.J. Gastric volume rather than nutrient content inhibits food intake / R.J. Phillips, T.L. Powley // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* – 1996. – Vol. 271, N 3, Pt 2. – P. R766–R769.
206. PICRUSt2 for prediction of metagenome functions / G.M. Douglas, V.J. Maffei, J.R. Zaneveld [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2020. – Vol. 38, N 6. – P. 685–688.
207. Pimentel, M. Gas and the microbiome / M. Pimentel, R. Mathur, C. Chang // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2013. – Vol. 15, N 12. – P. 356.
208. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration / H. Elrick, L. Stimmler, J. Hledjre, Y. Arai // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1964. – Vol. 24. – P. 1076–1082.
209. Pocai, A. Action and therapeutic potential of oxyntomodulin / A. Pocai // *Mol. Metab.* – 2014. – Vol. 3, N 3. – P. 241–251.
210. Postgastric satiety in the sham-feeding rat / R.D. Reidelberger, T.J. Kalogeris, P.M. Leung, V.E. Mendel // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comparat. Physiol.* – 1983. – Vol. 244, N 6. – P. R872–R881.
211. Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability / T.F. Teixeira, M.C. Collado, C.L. Ferreira [et al.] // *Nutr. Res.* – 2012. – Vol. 32, N 9. – P. 637–647.

212. Prebiotic oligosaccharides change the concentrations of short-chain fatty acids and the microbial population of mouse bowel / X.D. Pan, F.Q. Chen, T.X. Wu [et al.] // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* – 2009. – Vol. 10, N 4. – P. 258–263.
213. Pregravid obesity associates with increased maternalen dotoxemia and metabolic inflammation / S. Basu, M. Haghiac, P. Surace [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2011. – Vol. 19, N 3. – P. 476–482.
214. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation / C.B. de La Serre, C.L. Ellis, J. Lee [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointestinal. Liver Physiol.* – 2010. – Vol. 299, N 2. – P. G440–G448.
215. Psichas, A. Gut chemosensing mechanisms / A. Psichas, F. Reimann, F.M. Gribble // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125, N 3. – P. 908–917.
216. Rajilić-Stojanović, M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota / M. Rajilić-Stojanović, W.M. de Vos // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2014. – Vol. 38, N 5. – P. 996–1047.
217. Recombinant Incretin-Secreting Microbe Improves Metabolic Dysfunction in High-Fat Diet Fed Rodents / P.M. Ryan, E. Patterson, R.M. Kent [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, N 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14010-x> (дата обращения: 12.02.2022).
218. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema / M. Wang, C. Karlsson, C. Olsson [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121, N 1. – P. 129–134.
219. Reduced Enterobacterial and Increased Staphylococcal Colonization of the Infantile Bowel: An Effect of Hygienic Lifestyle? / I. Adlerberth, E. Lindberg, N. Aberg [et al.] // *Pediatric Res.* – 2006. – Vol. 59, N 1. – P. 96–101.
220. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial / Y. Kadooka, M. Sato, K. Imaizumi [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 64, N 6. – P. 636–643.
221. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2 / E. Bolyen, J.R. Rideout, M.R. Dillon [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2019. – Vol. 37, N 8. – P. 852–857.

222. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature / M.J. Khan, K. Gerasimidis, C.A. Edwards, M.G. Shaikh // *J. Obes.* – 2016. – Vol. 2016. – URL: <https://doi.org/10.1155/2016/7353642> (дата обращения: 12.02.2022).

223. Roles of GPR41 and GPR43 in leptin secretory responses of murine adipocytes to short chain fatty acids / M.S. Zaibi, C.J. Stocker, J. O'Dowd [et al.] // *FEBS Lett.* – 2010. – Vol. 584, N 11. – P. 2381–2386.

224. Rowland, K.J. The «cryptic» mechanism of action of glucagon-like peptide-2 / K.J. Rowland, P.L. Brubaker // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2011. – Vol. 301, N 1. – P. G1–8.

225. Salivary *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 and *Lactobacillus casei* levels predict pregnancy outcomes / A.P. Dasanayake, Y. Li, H. Wiener [et al.] // *J. Periodontol.* – 2005. – Vol. 76, N 2. – P. 171–178.

226. Sanz, Y. Microbiota, inflammation and obesity / Y. Sanz, A. Moya-Pérez // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 817. – P. 291–317.

227. SCFA Receptors in Pancreatic  $\beta$  Cells: Novel Diabetes Targets? / M. Priyadarshini, B. Wicksteed, G.E. Schiltz [et al.] // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 27, N 9. – P. 653–664.

228. Schulze, J. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents / J. Schulze, U. Sonnenborn // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2009. – Vol. 106, N 51–52. – P. 837–842.

229. Sender, R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans / R. Sender, S. Fuchs, R. Milo // *Cell.* – 2016. – Vol. 164, N 3. – P. 337–340.

230. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist promotes hypophagia via downstream activation of melanocortin 4 receptors / D.D. Lam, M.J. Przydzial, S.H. Ridley [et al.] // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, N 3. – P. 1323–1328.

231. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota / S. Panda, I. Elkhader, F. Casellas [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, N 4. – P. e95476.

232. Sodium Butyrate Protects Against High Fat Diet-Induced Cardiac Dysfunction and Metabolic Disorders in Type II Diabetic Mice / L. Zhang, J. Du, N. Yano [et al.] // *J. Cell. Biochem.* – 2017. – Vol. 118, N 8. – P. 2395–2408.

233. Sonnenburg, J.L. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism / J.L. Sonnenburg, F. Bäckhed // *Nature.* – 2016. – Vol. 535, N 7610. – P. 56–64.

234. Stabilization of the murine gut microbiome following weaning / P.D. Schloss, A.M. Schubert, J.P. Zackular [et al.] // *Gut Microbes.* – 2012. – Vol. 3, N 4. – P. 383–393.

235. Steinert, R. Intestinal GLP-1 and satiation: from man to rodents and back / R. Steinert, C. Beglinger, W. Langhans // *Int. J. Obes.* – 2016. – Vol. 40, N 2. – P. 198–205.

236. Stenman, L.K. High-fat-induced intestinal permeability dysfunction associated with altered fecal bile acids / L.K. Stenman, R. Holma, R. Korpela // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 923–929.

237. Stojanović, O. Microbiota guides insulin trafficking in beta cells / O. Stojanović, M. Trajkovski // *Cell Res.* – 2019. – Vol. 29, N 8. – P. 603–604.

238. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects. A double-blind, randomized, controlled trial / K. Wynne, A.J. Park, C.J. Small [et al.] // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54, N 8. – P. 2390–2395.

239. Sudo, N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut / N. Sudo // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 817. – P. 177–194.

240. Suzuki, K. Obesity and appetite control / K. Suzuki, C.N. Jayasena, S.R. Bloom // *Exp. Diabetes Res.* – 2012. – Vol. 2012. – URL: <https://doi.org/10.1155/2012/824305> (дата обращения: 12.02.2022).

241. Sze, M.A. Looking for a signal in the noise: Revisiting obesity and the microbiome / M.A. Sze, P.D. Schloss // *mBio.* – 2016. – Vol. 7, N 4. – URL: <https://doi.org/10.1128/mBio.01018-16> (дата обращения: 12.02.2022).



242. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy / D.B. Di Giulio, B.J. Callahan, P.J. McMurdie [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2015. – Vol. 112, N 35. – P. 11060–11065.
243. Temporal and technical variability of human gut metagenomes / A.Y. Voigt, P.I. Costea, J.R. Kultima [et al.] // *Genome Biol.* – 2015. – Vol. 16, N 1. – P. 73.
244. The challenge of obesity – quick statistics // WHO European Region : [сайт]. – URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics> (дата обращения: 12.02.2022).
245. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women / R. Romero, S.S. Hassan, P. Gajer [et al.] // *Microbiome.* – 2014. – Vol. 2, N 1. – P. 4.
246. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist oxyntomodulin enhances  $\beta$ -cell function but does not inhibit gastric emptying in mice / A. Maida, J.A. Lovshin, L.L. Baggio, D.J. Drucker // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, N 11. – P. 5670–5678.
247. The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes / I. Martínez, J.C. Stegen, M.X. Maldonado-Gómez [et al.] // *Cell. Rep.* – 2015. – Vol. 11, N 4. – P. 527–538.
248. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery / R. Cabrera-Rubio, M.C. Collado, K. Laitinen [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 96, N 3. – P. 544–551.
249. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon / C.B. Christiansen, M.B. Gabe, B. Svendsen [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2018. – Vol. 315, N 1. – P. G53–G65.
250. The Influence of the Gut Microbiome on Host Metabolism Through the Regulation of Gut Hormone Release / A.M. Martin, E.W. Sun, G.B. Rogers, D.J. Keating // *Front Physiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 428.
251. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds / N.M. Sagar, I.A. Cree, J.A. Covington, R.P. Arasaradnam // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2015. – Vol. 2015. – URL: <https://doi.org/10.1155/2015/398585> (дата обращения: 12.02.2022).

252. The intestinal archaea *Methanosphaera stadtmanae* and *Methanobrevibacter smithii* activate human dendritic cells / C. Bang, K. Weidenbach, T. Gutschmann [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N 6. – P. e99411.
253. The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance / D.A. Winer, H. Luck, S. Tsai, S. Winer // *Cell. Metab.* – 2016. – Vol. 23, N 3. – P. 413–426.
254. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes / R. Caspi, R. Billington, C.A. Fulcher [et al.] // *Nucleic. Acids. Res.* – 2018. – Vol. 46, D1. – P. D633–639.
255. The microbiome and development: a mother's perspective / A.L. Prince, K.M. Antony, J. Ma, K.M. Aagaard // *Semin. Reprod. Medm.* – 2014. – Vol. 32, N 1. – P. 14–22.
256. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review / E. Rutayisire, K. Huang, Y. Liu, F. Tao // *BMC Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 86.
257. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer / T. Irrazábal, A. Belcheva, E. Girardin Stephen [et al.] // *Mol. Cell.* – 2014. – Vol. 54, N 2. – P. 309–320.
258. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing / L. Dethlefsen, S. Huse, M.L. Sogin, D.A. Relman // *PLoS Biol.* – 2008. – Vol. 6, N 11. – P. e280.
259. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K.M. Antony [et al.] // *Sci. Trans. Med.* – 2014. – Vol. 237, N 6. – P. 237ra65.
260. The role of pancreatic polypeptide in the regulation of energy homeostasis / N. Khandekar, B.A. Berning, A. Sainsbury, S. Lin // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 418, Pt 1. – P. 33–41.
261. The role of peptide YY in gastrointestinal diseases and disorders (review) / M. El-Salhy, T. Mazzawi, D. Gundersen [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2013. – Vol. 31, N 2. – P. 275–282.

262. The role of the gut microbiota in nutrition and health / H.J. Flint, K.P. Scott, P. Louis, S.H. Duncan // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 9, N 10. – P. 577–589.
263. The role of the serotonin receptor subtypes 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>7</sub> and its interaction in emotional learning and memory / O. Stiedl, E. Pappa, Å. Konradsson-Geuken, S.O. Ögren // *Front. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 162.
264. The role of the vagal nerve in peripheral PYY<sub>3-36</sub>-induced feeding reduction in rats / S. Koda, Y. Date, N. Murakami [et al.] // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 146, N. – P. 2369–2375.
265. The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study / A. Wolf, C. Moissl-Eichinger, A. Perras [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 5867.
266. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools / C. Quast, E. Pruesse, P. Yilmaz [et al.] // *Nucleic. Acids. Res.* – 2013. – Vol. 41, Database issue. – P. D590–596.
267. Tissue-specific and glucose-dependent expression of receptor genes for glucagon and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) / E. Yamato, H. Ikegami, K. Takekawa [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 1997. – Vol. 29, N 2. – P. 56–59.
268. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core / J. Tap, S. Mondot, F. Levenez [et al.] // *Environ. Microbiol.* – 2009. – Vol. 11, N 10. – P. 2574–2584.
269. Ulker, I. The effects of bariatric surgery on gut microbiota in patients with obesity: a review of the literature / I. Ulker, H. Yildiran // *Biosci. Microbiota Food Health.* – 2019. – Vol. 38, N 1. – P. 3–9.
270. Up-regulation of intestinal type 1 taste receptor 3 and sodium glucose luminal transporter-1 expression and increased sucrose intake in mice lacking gut microbiota / T.D. Swartz, F. Duca, T. De Wouters [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2012. – Vol. 107, N 5. – P. 621–630.
271. Viral Infections and Interferons in the Development of Obesity / Y. Tian, J. Jennings, Y. Gong, Y. Sang // *Biomolecules.* – 2019. – Vol. 9, N 11. – P. 726.

272. Walter, J. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes / J. Walter, R. Ley // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2011. – Vol. 65. – P. 411–429.

273. Wang, H.X. Gut microbiota-brain axis / H.X. Wang, Y.P. Wang // *Chin. Med. J.* – 2016. – Vol. 129, N 19. – P. 2373–2380.

274. What Is the Role of Gut Microbiota in Obesity Prevalence? A Few Words about Gut Microbiota and Its Association with Obesity and Related Diseases / J. Tokarek, J. Gadzinowska, E. Młynarska [et al.] // *Microorganisms.* – 2021. – Vol. 10, N 1. – P. 52.

275. Wheat-derived arabinoxylan oligosaccharides with prebiotic effect increase satietogenic gut peptides and reduce metabolic endotoxemia in diet-induced obese mice / A.M. Neyrinck, V.F. Van Hee, N. Piront [et al.] // *Nutr. Diabetes.* – 2012. – Vol. 2, N 1. – P. e28.

276. Yachi, S. Biodiversity and ecosystem productivity in a fluctuating environment: the insurance hypothesis / S. Yachi, M. Loreau // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96, N 4. – P. 1463–1468.

277. Young, V.B. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota / V.B. Young, T.M. Schmidt // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42, N 3. – P. 1203–1206.