

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-50-54

Взаимосвязь циркулирующих в крови предшественников конечных продуктов гликирования с составом микробиоты кишечника*

Каштанова Д. А.¹, Браилова Н. В.¹, Дудинская Е. Н.¹, Гумеров Р. И.², Котовская Ю. В.¹, Ткачева О. Н.¹¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, 129226, Москва, Россия² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

Association between glycation end products precursors and gut microbiota composition*

D. A. Kashtanova¹, N. V. Brailova¹, E. N. Dudinskaya¹, R. I. Gumerov², Yu. V. Kotovskaya¹, O. N. Tkacheva¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical Research Center for Gerontology, Moscow, Russian Federation² Moscow State University named after MV Lomonosov

Для цитирования: Каштанова Д. А., Браилова Н. В., Дудинская Е. Н., Гумеров Р. И., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. Взаимосвязь циркулирующих в крови предшественников конечных продуктов гликирования с составом микробиоты кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;166(6): 50–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-50-54

For citation: Kashtanova D. A., Brailova N. V., Dudinskaya E. N., Gumerov R. I., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N. Association between glycation end products precursors and gut microbiota composition. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;166(6): 50–54. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-50-54

✉ **Corresponding author:**

Каштанова Дарья Андреевна
Daria A. Kashtanova
dr.kashtanova@gmail.com

Каштанова Дарья Андреевна, к.м.н., Лаборатория возрастных метаболических эндокринных нарушений
Браилова Наталия Васильевна, к.м.н., Лаборатория возрастных метаболических эндокринных нарушений
Дудинская Екатерина Наильевна, к.м.н., Лаборатория возрастных метаболических эндокринных нарушений
Гумеров Руслан Ильдарович, Факультет биоинженерии и биоинформатики
Котовская Юлия Викторовна, д.м.н., профессор
Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор
Daria A. Kashtanova, Ph D., Laboratory of age-related metabolic endocrine disorders
Natalia V. Brailova, PhD, Laboratory of age-related metabolic endocrine disorders
Ekaterina N. Dudinskaya, PhD, Laboratory of age-related metabolic endocrine disorders
Ruslan I. Gumerov, Faculty of Bioengineering and Bioinformatics
Yulia V. Kotovskaya, PhD, Professor
Olga N. Tkacheva, PhD, Professor

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Резюме

Цель исследования. Изучить взаимосвязь состава микробиоты кишечника с уровнями предшественников конечных продуктов гликирования в крови у лиц без клинических проявлений хронических заболеваний.

Материалы и методы. В исследование включены 92 человека в возрасте от 25 до 76 лет без клинических проявлений тяжелой соматической патологии, не получающие какой-либо медикаментозной терапии, но с возможным наличием факторов риска, в том числе метаболических нарушений. Все участники прошли тщательное предварительное обследование, включавшее физикальный осмотр, сбор анамнеза, клинический и биохимический анализы крови, электрокардиографию и тредмил-тест, аппланационную тонометрию, а также секвенирование V3-V4 переменных участков гена 16S рПНК микробиоты кишечника и анализ уровней глиоксаля и метилглиоксаля в крови.

Результаты. Уровни глиоксаля и метилглиоксаля коррелировали между собой ($r=0,238$, $p=0,0016$). Среди клинических параметров, высокий уровень глиоксаля в крови оказался ассоциирован с повышением систолического артериального давления ($r=0,24$, $p<0,002$). При этом корреляция не достигла уровня достоверности во взаимосвязи глиоксаля с жесткостью сосудистой стенки.

Результатом анализа микробного состава биоты кишечника стало обнаружение связей повышения уровня глиоксаля с высокой представленностью малоизученного семейства грамм-положительных бактерий *Mogibacteriaceae*. Без применения методов фильтрации малопредставленных родов была также выявлена взаимосвязь порядка *Fusobacteria* с высоким уровнем метилглиоксаля, что, тем не менее, требует дальнейшего изучения на больших когортах.

Заключение. Высокие уровни циркулирующих предшественников гликирования имеют связь с изменениями в составе микробиоты кишечника, в т.ч. повышением числа бактерий семейства Mogibacteriaceae.

Ключевые слова: конечные продукты гликирования, микробиом, микробиота кишечника, 16S рРНК секвенирование, жесткость сосудистой стенки, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Summary

Purpose of the study. To study the relationship between the gut microbiota composition and the levels of the end glycation products precursors in individuals without clinical manifestations of chronic diseases.

Materials and methods. The study included 92 participants aged 25 to 76 years without clinical manifestations of severe somatic pathologies not receiving any drug therapy but with the possible presence of risk factors including metabolic disorders. All participants underwent a thorough preliminary examination, which included physical examination, clinical and biochemical blood tests, electrocardiography and treadmill test, applanation tonometry, as well as V3-V4 sequencing of variable regions of the 16S rRNA gene of gut microbiota and analysis of glyoxal and methylglyoxal levels in the blood.

Results. The levels of glyoxal and methylglyoxal correlated with each other ($r = 0.238$, $p = 0.0016$). Among the clinical parameters, a high level of glyoxal in the blood was associated with an increase of systolic blood pressure ($r = 0.24$, $p < 0.002$). At the same time, the correlation did not reach the level of confidence in the relationship of glyoxal with the vascular wall rigidity.

The result of the analysis of the microbial composition of the gut microbiota was the discovery of relationship between an increase in the level of glyoxal with a high representation of the poorly studied family of gram-positive bacteria Mogibacteriaceae. Without the use of filtration methods of underrepresented genera, the interrelation of Fusobacteria order with a high level of methylglyoxal was also discovered, which, nevertheless, requires further study on larger cohorts.

Conclusion. High levels of circulating glycation end products precursors are associated with changes in the composition of the gut microbiota, including an increase in the number of Mogibacteriaceae family.

Keywords: advanced glycation end products; microbiome; gut microbiota; 16S rRNA sequencing; vascular wall stiffness; cardiovascular risk factors

Введение

В последние десятилетия все более пристальное внимание уделяется влиянию конечных продуктов гликирования (КПГ) на здоровье человека. Высокие уровни КПГ в организме коррелируют с развитием многих хронических заболеваний, в том числе «эпидемий» XXI века, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и онкология. Гликирование белков также характерно и для старения организма. Однако вопрос о том, являются ли высокие уровни КПГ причиной этих процессов или сопутствуют заболеваниям, еще предстоит выяснить с помощью более разносторонних, проспективных исследований.

Через окислительные и неокислительные механизмы КПГ трансформируются из высокореактивных α -оксоальдегидов, таких как глиоксаль (ГО) и метилглиоксаль (МГО) [1; 2]. Последние являются перспективными маркерами гликирования в клинической практике, в настоящее время для их анализа разработан ряд тестов. Так, некоторые работы демонстрируют достоверную связь повышенных уровней ГО и МГО в сыворотке крови

с возрастными изменениями сосудистой стенки, в том числе повышением ее жесткости. Есть также предположения о том, что МГО, ГО играют роль в формировании амилоидных бляшек, нейрофибрилярных клубков [3; 4; 5; 6]. Развитие генетического анализа позволило обнаружить большое число ранее неизвестных участников метаболизма в организме человека – а именно, населяющих его микроорганизмов. Оказалось, что представления о кишечной биоте не соответствовали реальной картине, т.к. большинство микроорганизмов являются некультивируемыми. Ряд недавних исследований стал посвящен изучению влияния потребления КПГ и на микробиоту кишечника, однако ни одно из них не изучало взаимосвязь уровня КПГ или их предшественников в крови с составом микробиоты [7; 8; 9].

Целью настоящего исследования стал поиск взаимосвязей состава микробиоты кишечника с уровнями предшественников конечных продуктов гликирования в крови

Материалы и методы

В исследование включались участники старше 18 лет без активно предъявляемых жалоб, обратившиеся для профилактического консультирования.

Критериями исключения были: цереброваскулярные заболевания, все формы ишемической болезни сердца и другие клинические

сердечно-сосудистые нарушения; АГ 2 и 3 степени и/или прием антигипертензивного лечения, за исключением впервые выявленной АГ 1 степени, не требующей назначения антигипертензивной терапии; кардиомиопатии, гипертрофия миокарда левого желудочка; нарушения ритма и проводимости сердца; СД I типа и другие эндокринные заболевания за исключением впервые выявленного СД-2, СД с осложнениями, прием противодиабетических препаратов, заболевания щитовидной железы в анамнезе; хроническая почечная, сердечная, печеночная, дыхательная недостаточность; онкологические заболевания в анамнезе; аутоиммунные заболевания; морбидное ожирение; воспалительные заболевания кишечника в анамнезе, наличие диспепсических проявлений, констипации или диареи; регулярный прием любых лекарственных препаратов, а также антибактериальных в течение 3 предшествующих месяцев; беременность и период лактации; отказ от участия в исследовании.

Таким образом, в исследование включались лица с возможным наличием факторов кардиоваскулярного риска и метаболических нарушений, но не имеющие тяжелых патологий, а также выраженных расстройств работы кишечника.

Во время скрининга участникам проводились: измерение антропометрических показателей, сбор анамнеза, физикальный осмотр, измерение АД, ЧСС, общий анализ крови, биохимический анализ крови (с оценкой липидного спектра, уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, креатинина, печеночных трансаминаз, маркеров холестаза, С-реактивного белка), ЭКГ, ЭХО-КГ, тредмил-тест.

Основные методы исследования включали:

1. Анализ уровней предшественников КПП – метилглиоксаля и глиоксаля методом жидкостной хроматографии (ELISA, Cell Biolabs, STA-811);
2. Измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) как маркера жесткости сосудистой стенки на приборе SphygmoCor

Результаты

После скрининга в исследование были включены 92 участника в возрасте 25–76 лет. Средний возраст участников составил 52 ± 13 лет. Доля мужчин 28% ($n = 26$), женщин – 72% ($n = 66$). Средний возраст женщин составил 53 ± 13 лет и был сопоставим с таковым у мужчин – 51 ± 13 лет.

Картина состава микробиоты кишечника участников выглядела привычным для здоровых людей образом. Наиболее представленные рода отображены на тепловой карте (Рис. 1). Самыми представленными, как и в других исследованиях, были представители *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Prevotella*, *Bacteroides* и др.

При анализе сосуществующих бактерий были найдены привычные кооперативы, аналогичные энтеротипам, описанным консорциумом MetaHit [11].

Средние значения предшественников КПП составили 51 (82,05–29,85) мкг/л для метилглиоксаля и 24,4 (36,6–13,95) мкг/л для глиоксаля. Уровни

(Австралия) высокоточным аппланационным тонометром, который накладывали на сонную и через небольшой промежуток времени на бедренную артерии, последовательно регистрировались пульсовые волны. Повышенной СРПВ считали значение > 10 м/с (Mancia G, et al. 2013);

3. Анализ состава микробиоты кишечника, который включал выделение ДНК и последующую подготовку библиотек и секвенирование вариативных участков V3-V4 гена 16S рРНК на приборе MiSeq Illumina.

Обработка данных проводилась с использованием платформы анализа метагеномов KpmomicsBiota [10]. Фильтрация ридов по качеству и таксономическая классификация происходили с использованием программного комплекса QIIME, версия 1.9.1. Таксономический состав образцов был оценен путем классификации по базе данных 16S рРНК генов Greengenes с помощью байесовского классификатора. Статистический анализ выполнен на языке программирования Python, версия 3.2. Анализ для определения различий микробных составов доноров образцов выполнялся с использованием тестов Permutational Multivariate Analysis of Variance (PERMANOVA), метода многомерного анализа, регрессионных линейных моделей и U-теста для выявления связей между составом микробиоты и изучаемыми факторами. Аутлаеры идентифицировались с помощью теста Граббса и удалялись из дальнейшего анализа. Также использовался метод MaAsLin (Multivariate Association with Linear Models), включающий фильтрацию таксонов, представленных менее, чем в 10% образцов на уровне 0,2%, трансформацию $\arcsin(\sqrt{x})$, тест Граббса и линейные модели для определения связи каждого таксона с исследуемыми клиническими маркерами. Для всех анализов применялась поправка на множественное сравнение Бенджамини-Хохберга, возраст и пол. Различие принималось за значимое, если откорректированная величина р-значения превышала порог в 0,05.

показателей коррелировали между собой ($r=0,238$, $p=0,0016$).

Взаимосвязей кооперативов бактерий с уровнями предшественников КПП обнаружено не было.

При использовании метода MaAsLin обнаружено, что высокая представленность семейства *Mogibacteriaceae* прямо ассоциирована с более высокими уровнями ГО в крови (Табл. 1).

Для МГО взаимосвязей с отдельными представителями биоты обнаружено не было. Однако при исключении фильтрации редко встречающихся бактерий в корреляционном анализе была обнаружена связь МГО с уровнем бактерий порядка *Fusobacteria* ($r=0,29$, $p=0,03$), что, тем не менее, требует дополнительного подтверждения и проведения масштабного изучения, т.к. данные микроорганизмы были мало представлены в изучаемой когорте и встречались менее чем в 10% всех образцов.

Таксон	Коэффициент	p	p (после поправки)
<i>Mogibacteriaceae</i> , семейство	0,04	0,0004	0,023

Таблица 1. Результаты анализа MaAsLin для поиска взаимосвязей МГО с отдельными представителями микробиоты кишечника.

Показатель	СРПВ < 10м/с, n = 37	СРПВ ≥ 10 м/с, n = 55	p
	Среднее ± станд.откл.	Среднее ± станд.откл.	
Возраст (лет)	50 ± 12,32	59,3 ± 10,02	<0,001
САД (мм.рт.ст.)	124 ± 16,08	133 ± 16,68	0,028
Глюкоза натощак	5,45 ± 1,23	6,56 ± 1,93	0,01
НbA1c (%)	5,23 ± 0,73	6,04 ± 1,46	0,011

Таблица 2. Сравнительная характеристика лиц в группах с СРПВ < и ≥ 10 м/с

Из исследуемых при скрининге клинических параметров, повышение систолического артериального давления оказалось также ассоциировано с более высокими уровнями ГО ($r=0,24$, $p<0,002$). В представленных ранее нами работах была описана взаимосвязь артериальной гипертензии с повышением условно-патогенных родов бактерий, участвующих в инициации системного вялотекущего воспаления [12]. Однако, связи с семейством *Mogibacteriaceae* обнаружено не было.

Известно, что высокое систолическое артериальное давление коррелирует с повышением СРПВ, что также показано и в настоящей работе (Табл. 1). Среднее

значение СРПВ составило $10,9 \pm 2,6$ м/с. СРПВ более 10 м/с была определена у 55 человек. Ниже представлена характеристика лиц с различной СРПВ (Табл. 2). Среди участников с наличием более жестких сосудов показатели углеводного обмена (глюкоза натощак, гликированный гемоглобин) оказались достоверно выше.

Тем не менее, взаимосвязь с предшественниками КПП, а именно ГО не достигла статистической значимости ($p=0,08$). При этом высокая СРПВ была ассоциирована с высокой представленностью условно-патогенных бактерий рода *Bacteroides* [13], участвующих в индукции системного вялотекущего воспаления, в составе биоты кишечника.

Обсуждение

Таким образом, в ходе анализа впервые были получены свидетельства взаимосвязи повышения в крови уровней предшественников КПП с особенностями микробиоты кишечника.

Интересной находкой представляется большая представленность семейства *Mogibacteriaceae* у лиц с высоким уровнем ГО. Бактерии семейства являются патогенами ротовой полости, их высокая представленность в образцах стула оказалась ассоциирована с наличием заболеваний ротовой полости [14]. Кроме того, число существенно больше в ротовой полости курильщиков с заболеваниями пародонта [15].

В эксперименте *in vivo* было показано, что чрезмерный рост бактерий семейства является достоверным маркером развития возрастной макулярной дегенерации [16], войдя в модель предсказания макулярной дегенерации с высокой чувствительностью и специфичностью. А КПП, в свою очередь, влияют на модификацию кристаллина хрусталика, стимулируют увеличение числа рецепторов к КПП в сетчатке глаз и связываются с этими рецепторами, запуская повышение транскрипционного фактора NF-κB и апоптотическую гибель клеток [17].

А в недавнем довольно масштабном метагеномном исследовании консорциума стран Европы, включившем более 2000 участников, было обнаружено, что высокая представленность данного малоизученного семейства ассоциирована с наличием проктита [18], т.е., активного воспаления – что характерно и для повышения КПП. В той же работе было продемонстрировано увеличение рода *Fusobacterium* у пациентов с болезнью

Крона. Чрезмерно высокая представленность *Fusobacterium* неоднократно была находкой в ассоциациях с наличием аденокарциномы кишечника. Некоторые исследователи полагают, что она даже может служить маркером наличия перерождения кишечной стенки [19; 20]. Для порядка *Fusobacteria* в отсутствие фильтрации редко представленных видов была обнаружена положительная корреляция с МГО. Несмотря на то, что полученный промежуточный результат представляется довольно интересным, он, разумеется, требует подтверждения или опровержения в более масштабных работах с большими размерами выборок.

Примечательно, что модуляция микробиоты за счет пребиотиков, включающих инулин и олигофруктозу, влечет за собой и снижение конечных продуктов гликирования и их предшественников [21]. Аналогичный эффект вызывает и прием пробиотических добавок, включающих *Lactobacillus L. acidophilus*, *L. reuteri* и *fermentum*, а также *Bifidobacterium bifidum* [22]. Напротив, потребление КПП с пищей у крыс ассоциировано с изменениями микробиоты кишечника, сдвигом ее баланса в сторону провоспалительных бактерий [23] и повышением проницаемости кишечника. Таким образом, модуляция микробного состава кишечника потенциально может быть мишенью и для снижения уровней КПП. Гипергликемия ускоряет процессы гликирования различных белков, в том числе в сосудистой стенке, приводя к повышению ее жесткости. Изменение микробиоты при гипергликемии, влияющее на состояние сосудов, может быть промежуточным звеном, который

необходимо корректировать наряду с гипергликемией для снижения сосудистых рисков.

Связывание как экзогенных, так и эндогенных КПП с рецепторами к ним в первую очередь вызывает к стимуляции воспалительных реакций, окислительному стрессу, высвобождению провоспалительных цитокинов. Помимо того, накопление КПП, гликирование аполипопротеина В и липопротеинов низкой плотности ведут к их функциональным нарушениям, прогрессированию атеросклероза и жесткости сосудистой стенки [24]. Сдвиги микробиоты кишечника в сторону провос-

палительных бактерий также вносят вклад в развитие системного вялотекущего воспаления [25].

Механизмы патологического влияния смещения баланса микробиоты и накопления КПП имеют общие черты, в т.ч. такие как индукция системного вялотекущего воспаления путем влияния на различные его звенья. Возможно, полученные ассоциации могут иметь двусторонние зависимости как раз за счет повышения уровней провоспалительных медиаторов, как локально, так и системно, приводя к развитию метаболических нарушений.

Литература | References

1. Rhee S.Y., Kim Y.S. The Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Vascular Complications. *Diabetes Metab J*. 2018.
2. Dhananjayan K., Irrgang F., Raju R., Harman D.G., Moran C., Srikanth V., Munch G. Determination of glyoxal and methylglyoxal in serum by UHPLC coupled with fluorescence detection. *Anal Biochem*. 2019. vol. 573, pp. 51–66.
3. Han Y., Randell E., Vasdev S., Gill V. et al. Plasma methylglyoxal and glyoxal are elevated and related to early membrane alteration in young, complication-free patients with Type 1 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2007, vol. 305, no. 1–2, pp. 123–31.
4. Beeri M.S., Moshier E., Schmeidler J. et al. Serum concentration of an inflammatory glycotoxin, methylglyoxal, is associated with increased cognitive decline in elderly individuals. *Mech Ageing Dev*. 2011, vol. 132, no. 11–12, pp. 583–7.
5. Srikanth V., Westcott B., Forbes J. et al. Methylglyoxal, cognitive function and cerebral atrophy in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013, vol. 68, no. 1, pp. 68–73.
6. McLellan A.C., Thornalley P.J., Benn J., Sonksen P.H. Glyoxalase system in clinical diabetes mellitus and correlation with diabetic complications // *Clin Sci (Lond)*. 1994, Vol. 87, no. 1, pp. 21–9.
7. Snelson M., Coughlan M. T. Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology // *Nutrients*. 2019, vol. 11, no. 2.
8. Qu W., Nie C., Zhao J., Ou X. et al. Microbiome-Metabolomics Analysis of the Impacts of Long-Term Dietary Advanced-Glycation-End-Product Consumption on C57BL/6 Mouse Fecal Microbiota and Metabolites // *J Agric Food Chem*. 2018, vol. 66, no. 33, pp. 8864–8875.
9. Yacoub R., Nugent M., Cai W. et al. Advanced glycation end products dietary restriction effects on bacterial gut microbiota in peritoneal dialysis patients; a randomized open label controlled trial. *PLoS One*. 2017, vol. 12, no. 9, pp. e0184789.
10. Efimova D., Tyakht A., Popenko A. et al. Knomics-Biota – a system for exploratory analysis of human gut microbiota data. *BioData Min*. 2018, vol. 11, pp. 25.
11. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011, vol. 473, no. 7346, pp. 174–80.
12. Kashtanova D.A., Tkacheva O.N. et al. Gut Microbiota in Patients with Different Metabolic Statuses: Moscow Study. *Microorganisms*. 2018, vol. 6, no. 4.
13. Kashtanova D., Tkacheva O., Popenko A. et al. Gut microbiota and vascular biomarkers in patients without clinical cardiovascular diseases // *Artery Research*. 2017, vol. 18, pp. 41–48.
14. Lourenvarsigmao T.G.B., Spencer S. J., Alm E. J., Colombo A. P. V. Defining the gut microbiota in individuals with periodontal diseases: an exploratory study. *J Oral Microbiol*. 2018, vol. 10, no. 1, pp. 1487741.
15. Coretti L., Cuomo M., Florio E., Palumbo D., Keller S., Pero R., Chiariotti L., Lembo F., Cafiero C. Subgingival dysbiosis in smoker and nonsmoker patients with chronic periodontitis. *Mol Med Rep*. 2017, vol. 15, no. 4, pp. 2007–2014.
16. Rowan S., Taylor A. Gut microbiota modify risk for dietary glycemia-induced age-related macular degeneration. *Gut Microbes*. 2018, vol. 9, no. 5, pp. 452–457.
17. Banevicius M., Vilkeviciute A., Kriauciuniene L., Liutkeviciene R., Deltuva V.P. The Association Between Variants of Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Gene Polymorphisms and Age-Related Macular Degeneration. *Med Sci Monit*. 2018, vol. 24, pp. 190–199.
18. Pascal V., Pozuelo M., Borruel N., Casellas F. et al. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut*. 2017, vol. 66, no. 5, pp. 813–822.
19. Kostic A.D., Gevers D., Pedamallu C. S. et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012, vol. 22, no. 2, pp. 292–8.
20. Leung A., Tsoi H., Yu J. *Fusobacterium* and *Escherichia*: models of colorectal cancer driven by microbiota and the utility of microbiota in colorectal cancer screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015, vol. 9, no. 5, pp. 651–7.
21. Kellow N.J., Coughlan M. T., Savige G.S., Reid C.M. Effect of dietary prebiotic supplementation on advanced glycation, insulin resistance and inflammatory biomarkers in adults with pre-diabetes: a study protocol for a double-blind placebo-controlled randomised crossover clinical trial. *BMC Endocr Disord*. 2014, no. 14, pp. 55.
22. Mafi A., Namazi G., Soleimani A., Bahmani F., Aghadavod E., Asemi Z. Metabolic and genetic response to probiotics supplementation in patients with diabetic nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Food Funct*. 2018, vol. 9, no. 9, pp. 4763–4770.
23. Qu W., Yuan X., Zhao J., Zhang Y. et al. Dietary advanced glycation end products modify gut microbial composition and partially increase colon permeability in rats. *Mol Nutr Food Res*. 2017, vol. 61, no. 10.
24. Saremi A., Howell S., Schwenke D. C., Bahn G., Beisswenger P.J., Reaven P.D., Investigators V. Advanced Glycation End Products, Oxidation Products, and the Extent of Atherosclerosis During the VA Diabetes Trial and Follow-up Study. *Diabetes Care*. 2017, vol. 40, no. 4, pp. 591–598.
25. Brandsma E., Kloosterhuis N. J., Koster M. et al. A Proinflammatory Gut Microbiota Increases Systemic Inflammation and Accelerates Atherosclerosis. *Circ Res*. 2019, vol. 124, no. 1, pp. 94–100.

К статье

Взаимосвязь циркулирующих в крови предшественников конечных продуктов гликирования с составом микробиоты кишечника (стр. 50–54)

To article

Association between glycation end products precursors and gut microbiota composition (p. 50–54)

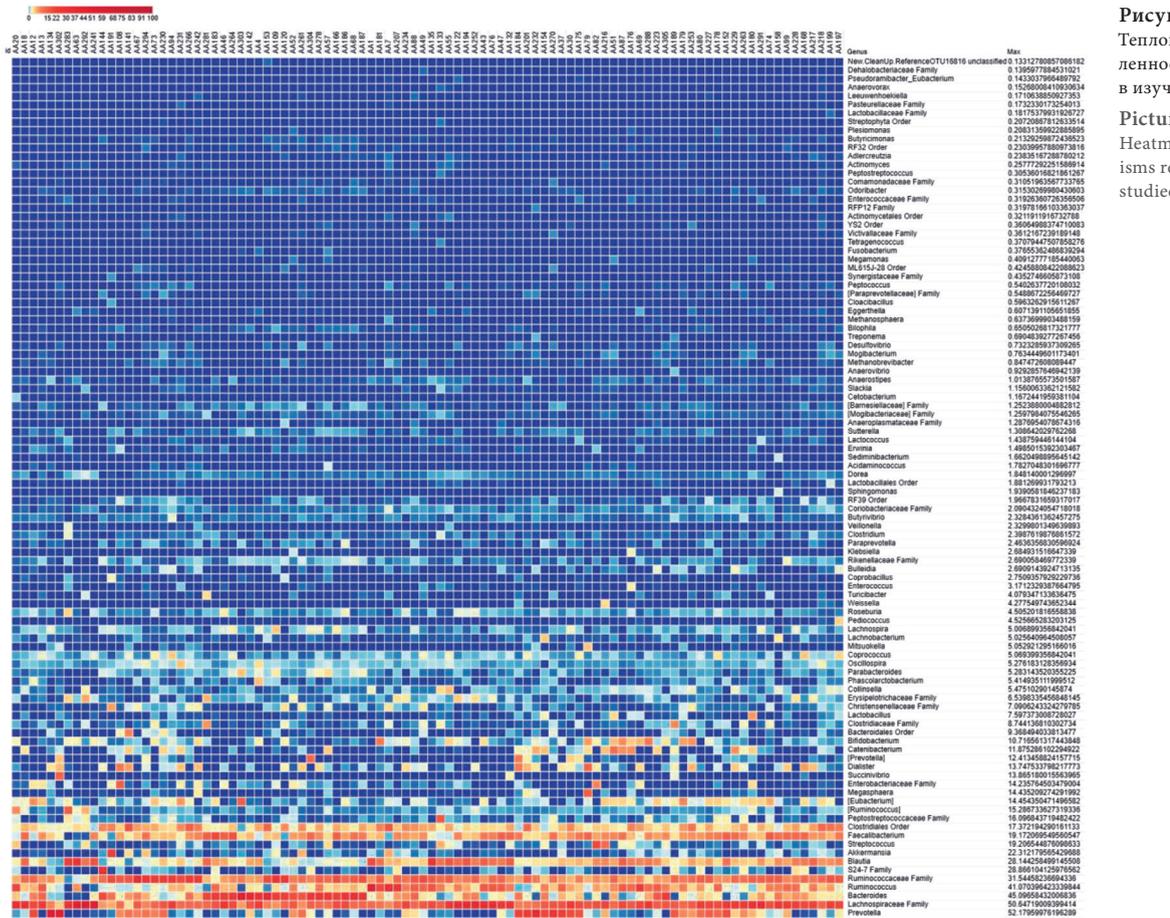


Рисунок 1. Тепловая карта представленности микроорганизмов в изучаемых образцах
Picture 1. Heatmap of the microorganisms representation in the studied samples

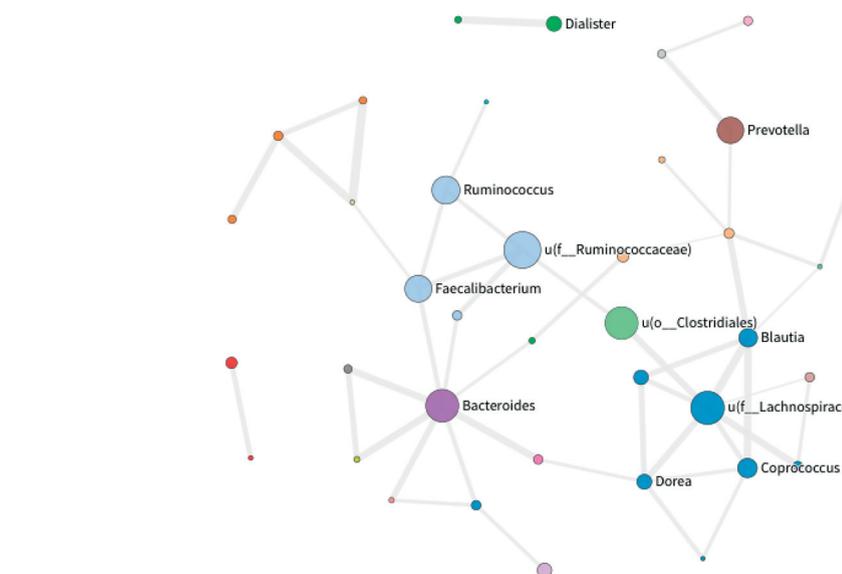


Рисунок 2. Бактериальные кооперативы, представленные в изучаемой выборке, составленные с использованием программного обеспечения SPIEC-EASI
Picture 2. Bacterial cooperatives presented in the studied samples compiled using SPIEC-EASI software