

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-101-108

Роль кишечной микробиоты в развитии метаболического синдрома

Котрова А. Д.¹, Шишкин А. Н.¹, Семенова О. И.², Слепых Л. А.¹¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9² СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница», 193312 Санкт-Петербург, Россия, пр. Солидарности, д. 4

The role of gut microbiota in the development of metabolic syndrome

A. D. Kotrova¹, A. N. Shishkin¹, O. I. Semienova², L. A. Slepikh¹¹ Saint-Petersburg State University, 199034 Russia, Saint Petersburg, Universitetskaya Emb. 7–9² State Alexander Hospital, 193312 Russia, Saint Petersburg, Solidarnosti Av. 4

Для цитирования: Котрова А. Д., Шишкин А. Н., Семенова О. И., Слепых Л. А. Роль кишечной микробиоты в развитии метаболического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;172(12): 101–108. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-101-108

For citation: Kotrova A. D., Shishkin A. N., Semienova O. I., Slepikh L. A. The role of gut microbiota in the development of metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;172(12): 101–108. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-101-108

Котрова Анна Дмитриевна, кафедра факультетской терапии, аспирант

Шишкин Александр Николаевич, заведующий кафедрой факультетской терапии, профессор, доктор медицинских наук

Семенова Ольга Ивановна, заведующая отделением эндокринологии

Слепых Людмила Алексеевна, доцент кафедры факультетской терапии.

Anna D. Kotrova, Department of Faculty Therapy, PhD student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9430-6339>Alexandr N. Shishkin, Head of the Department of Faculty Therapy, Professor, MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>

Olga I. Semienova, Head of the Endocrinology Department

Lyudmila A. Slepikh, Department of Faculty Therapy, Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9091-6244>

✉ Corresponding author:

Котрова Анна Дмитриевна

Anna D. Kotrova

anna_hoh@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Провести обзор состава кишечной микробиоты при метаболическом синдроме.

Материалы и методы. Были проанализированы отечественные и иностранные научно-исследовательские публикации базы данных PubMed, научной электронной библиотеки eLibrary за последние 20 лет с позиции доказательной медицины. Использовался аналитический метод.

Результаты. Обзор литературных источников показал неоднозначность изменений типового состава кишечной микробиоты при метаболическом синдроме, но указал на отдельные виды бактерий, количество которых коррелирует с проявлениями метаболического синдрома. Среди таких бактерий можно выделить *Faecalibacterium prausnitzii*, способную служить своего рода индикатором риска развития ожирения, бактерии рода *Lactobacillus* и класса Betaproteobacteria, имеющих доказанную обратную и прямую связь с уровнем гликемии соответственно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Особого внимания заслуживают отдельные виды протеобактерий (*Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Shigella*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*), в большем количестве наблюдающиеся при наличии тех или иных проявлений метаболического синдрома.

Заключение. По результатам последних исследований роль кишечной микробиоты в развитии МС не вызывает сомнений. Отдельные виды бактерий микробиоты кишечника могут рассматриваться как предикторы развития метаболического синдрома. Изменения типового состава требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: микробиота, метаболический синдром, ожирение, *Firmicutes*, протеобактерии

Summary

The aim. To review the composition of gut microbiota in the presence of metabolic syndrome.

Materials and methods. Authors analysed Russian and foreign research publications of the database PubMed and Electronic Research eLibrary over the last 20 years from the position of evidence-based medicine. An analytical method has been used.

Results. A literature review showed the ambivalence of composition of gut microbiota phyla in the presence of metabolic syndrome, but indicated on specific species whose number correlates with the manifestations of metabolic syndrome. Among such bacteria can be highlighted *Faecalibacterium prausnitzii*, which can be the obesity risk indicator and also bacteria of genus *Lactobacillus* and the class Betaproteobacteria which have confirmed inverse and direct links with the blood glucose level in patients with type 2 diabetes. Special attention should be given to Proteobacteria species (*Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Shigella*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*), which are found in larger quantities in patients with manifestations of metabolic syndrome.

Conclusion. According to recent studies the role of gut microbiota in the development of metabolic syndrome is not in doubt. Specific bacteria species can be considered as predictors of the metabolic syndrome presence. The composition of gut microbiota phyla in the presence of metabolic syndrome requires further studies.

Keywords: microbiota, metabolic syndrome, obesity, *Firmicutes*

Введение

Метаболический синдром является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Распространенность метаболического синдрома (МС) среди взрослого населения составляет в среднем 25% [1]. Распространенность ожирения, главного критерия метаболического синдрома, за последние три десятилетия выросла в мире почти на 30–50% среди взрослых и детей соответственно [2]. МС значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (в 3 раза) и риск смерти от них (в 2 раза), а также повышает риск развития сахарного диабета (в 5 раз) [3]. Способствуя прогрессированию сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, являющихся основной причиной смертности, составляющие МС являются важными модифицируемыми факторами, способными повлиять на прогноз заболевания.

Согласно проекту рекомендаций по диагностике и лечению МС 2013 г. диагноз МС ставится при наличии главного критерия – абдоминального ожирения, оцениваемого по объему талии (ОТ > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин) в сочетании с двумя дополнительными критериями из перечисленных:

- наличие артериальной гипертензии (при повышении артериального давления (АД) > 140/90 мм рт.ст.);
- повышение уровня триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л;
- снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) < 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин;
- повышение содержания холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) > 3,0 ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после глюкозотолерантного теста (ТТГ) в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л).

Центральным звеном МС является состояние инсулинорезистентности, реализующееся в виде снижения чувствительности периферических

тканей к инсулину и гиперинсулинемии, увеличения массы висцерального жира, развития нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии [4]. Среди основных патогенетических механизмов МС наибольший интерес вызывает связь инсулинорезистентности с хроническим системным воспалением (ХСВ) и эндотелиальной дисфункцией. Разработано немало способов воздействия на данные механизмы, но в последнее десятилетие все больше внимания уделяется роли кишечной микробиоты в патогенезе метаболических нарушений всего организма, в формировании и выраженности инсулинорезистентности (ИР) и хронического системного воспаления [5, 6, 7, 8, 9, 10].

При нарушении состава кишечной микробиоты, развитии дисбиоза, происходит избыточное образование и поступление в кровоток эндотоксина, представляющего собой липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Доказано, что именно избыток эндотоксина приводит к целому ряду межклеточных взаимодействий и биохимических превращений, стимулируя развитие синдрома системного воспалительного ответа, развитие эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, гиперинсулинизма, атерогенеза, служащими основой для прогрессирования метаболического синдрома [11, 12]. Понимание данных процессов в совокупности с полученными в результате современных исследований микробиоты результатами позволит сделать выводы о возможности коррекции течения МС путем воздействия на дисбиоз кишечника.

В данном обзоре будут рассмотрены исследования, проведенные с целью оценки состава кишечной микробиоты взрослого человека при наличии ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии и гипергликемии. Целью данного обзора является рассмотрение изменений состава микробиоты кишечника при метаболическом синдроме и подтверждение наличия взаимосвязи отдельных бактерий с проявлениями метаболического синдрома.

Микробиота толстой кишки и ее вклад в развитие системного воспаления

Микробы (бактерии, археи, грибы, вирусы), колонизирующие кишечник человека, составляют комплексную экосистему. Существуют доказательства, подтверждающие их большое разнообразие во всем желудочно-кишечном тракте [13]. Каждый индивид обладает уникальным набором микроорганизмов [14], который сильно зависит от ряда факторов: этническая принадлежность, возраст, окружающая среда, диета [15, 16].

Среди всего разнообразия выделяют 7 типов: фирмикуты, бактероиды, актинобактерии, протеобактерии, цианобактерии, веррукобактерии, фузобактерии. Фирмикуты и бактероиды (*bacteroidetes*) представлены наибольшим видовым разнообразием и составляют 90% от общего числа всех представителей кишечной микробиоты [17, 18, 19]. Среди данных типов немало представителей грамотрицательной флоры, являющихся

главным источником липополисахарида, представляющего собой компонент наружной стенки наружной мембраны клеточной стенки [20]. Именно он запускает цепочку реакций, которая приводит к экспрессии генов различных цитокинов, NO-синтазы и других молекул, определяющих воспалительный ответ клетки. Происходит запуск клеточных функций, обеспечивающих фагоцитоз, антигенную презентацию, синтез NO и свободных форм кислорода, синтез медиаторов воспаления. Кроме того, запускаются гены цитокинов IL-12, 23, 27, стимулирующих дифференцировку Т-хелперов 1го типа [21]. Таким образом, формируется системный воспалительный ответ под влиянием избытка именно грамотрицательной микробиоты кишечника, что вносит вклад в развитие и прогрессирование каждого из компонентов метаболического синдрома.

Микробиота и ожирение

Говоря об ожирении как о процессе, играющем ключевую роль в развитии метаболического синдрома и целого ряда нозологий, стоит помнить об этиологии ожирения как о сочетании внешних и внутренних факторов, способствующих накоплению жировой ткани. Среди внутренних факторов в последние годы все больше внимания заслуживает микробиота кишечника, оценивается роль изменений ее состава как первостепенного пускового фактора развития метаболического синдрома.

Первые исследования, подтвердившие роль кишечной микробиоты в развитии ожирения, были опубликованы благодаря J. I. Gordon и его коллегам [22, 23, 24]. На серии экспериментов было продемонстрировано, что после восьминедельной диеты с высоким содержанием жиров у мышей с микробиотой в отличие от стерильных собратьев отмечался больший набор веса, накопление триглицеридов в адипоцитах, более активное всасывание моносахаридов из кишечника и усиленное окисление жирных кислот в мышцах и печени [22]. Также на мышах было доказано, что микроорганизмы кишечника способны усиливать анаболические процессы независимо от той или иной диеты [22].

Говоря о составе микробиоты кишечника при ожирении применительно к человеку, в американском исследовании 2006 года у пациентов с избыточной массой тела было выявлено увеличение числа фирмикутов при снижении числа бактероидов [24]. При этом снижение массы тела не менее чем на 6% приводило к увеличению числа бактероидов. Аналогичные изменения состава микробиоты были получены в одном из последних исследований с участием групп женщин с ожирением и с метаболическим синдромом: в сравнении с контрольной группой отмечено большее количество фирмикутов при меньшем количестве бактероидов и актинобактерий [25]. Однако в других исследованиях были получены иные результаты среди пациентов с ожирением: уменьшение числа фирмикутов

при увеличении числа бактероидов [27], а также увеличение числа актинобактерий при снижении числа бактероидов и при неизменном количестве фирмикутов [26], что подтверждает неоднозначность изменений типового состава микробиоты при ожирении.

Что касается отдельных представителей микробиоты кишечника, то проведено немало исследований, подтверждающих рост условно-патогенных микроорганизмов среди людей с избыточной массой тела или ожирением. Так, например, было обнаружено избыточное содержание *Staphylococcus aureus* и бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (протеобактерии) в образцах кала среди беременных женщин, страдающих ожирением, и среди детей с избыточной массой тела [28, 29]. Также N. Fei и L. Zhao описали значительный рост числа бактерий рода *Enterobacter* (протеобактерии) у китайцев с ожирением, гипертензией и гипергликемией. Более того, в дальнейшем среди похудевших на фоне 23-х недельной диеты в рамках исследования отмечалось значительное снижение числа бактерий *Enterobacter* [30].

Нельзя не отметить и роль *Faecalibacterium prausnitzii*, низкое содержание которой коррелирует с хроническим неспецифическим воспалением, проявлениями метаболического синдрома [31, 32, 33]. Данная бактерия обладает противовоспалительными свойствами и укрепляет кишечный барьер, таким образом, предотвращая развитие эндотоксинемии [34]. В ряде мета-анализов отмечена обратная связь между индексом массы тела и количеством *F. Prausnitzii*, что подтверждает роль данной бактерии как индикатора хорошего метаболизма при ее достаточном количестве, или же индикатора риска развития ожирения при снижении ее числа [35].

Полученные результаты подчеркивают неоднозначность изменений типового состава кишечной микробиоты при ожирении, что ставит

под сомнение возможность оценить вклад целых типов бактерий в накоплении жира и заставляет задуматься о роли именно отдельных видов и их

метаболитов, либо о необходимости дальнейших исследований типового состава микробиоты кишечника.

Микробиота и артериальная гипертензия

Эссенциальная гипертензия часто ассоциирована с рядом метаболических нарушений: ожирение, непереносимость глюкозы и дислипидемия [38,39]. Исследования подтверждают, что и гипергликемия, и гиперинсулинемия активируют ренин-ангиотензиновую систему (РАС) посредством увеличения экспрессии ангиотензиногена, ангиотензина II (АТ II) и АТ I-рецептора, которые могут приводить к развитию гипертензии у пациентов с инсулинорезистентностью [40]. Кроме того, относительно недавно было установлено, что адипоциты продуцируют альдостерон в ответ на действие ангиотензина II [41], что опять же подтверждает взаимосвязь ожирения и артериальной гипертензии, недаром составляющих единый метаболический синдром.

Кишечная микробиота также оказывает влияние на повышение системного артериального давления, что и было рассмотрено в ряде исследований [42, 43, 44, 45]. D. J. Durgan с соавт. доказал, что трансплантация микробиоты кишечника от крыс с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во сне, получавших диету с высоким содержанием жиров, крысам без диеты привела к повышению артериального давления у последних [43].

T. Yang с соавторами [42] также в исследовании на крысах с повышенным систолическим артериальным давлением (148 мм.рт.ст.) обнаружили четкие изменения в составе микробиоты: уменьшение микробного разнообразия, более низкое содержание Bifidobacteria и увеличение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes в сравнении с контрольной группой мышей без повышения артериального давления. Видовой анализ микробиоты у крыс с гипертензией выявил значительно большее количество

лактат-продуцирующих бактерий (*Streptococcus* и *Turicibacter*) и меньшее количество бутират и ацетат-продуцирующих бактерий. Аналогичные статистические данные были получены при анализе образцов кала людей с повышенным систолическим артериальным давлением (140 мм.рт.ст.).

Qiulong Yan с коллегами сравнивал образцы фекалий 60 пациентов с первичной артериальной гипертензией и 60 пациентов из контрольной группы. Представители таких родов, как *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp. и вид *Parabacteroides merdae* чаще обнаруживались в составе микробиоты гипертоников, тогда как количество *Roseburia* spp. и *Faecalibacterium prausnitzii*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, было выше в контрольных группах [44]. Что интересно, подобные изменения состава микробиоты наблюдались в исследовании А. С. Молоствовой и ее коллег при изучении микробиоты желудка у больных с диспепсией, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией [45]. Также в исследовании Li и соавт. 2017 года среди пациентов с гипертензией наблюдалось снижение числа таких типов продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, как *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Roseburia* [46].

Таким образом, есть сведения, доказывающие вероятную связь между изменениями в составе кишечной микробиоты и развитием системной артериальной гипертензии. В ряде исследований [42, 43, 45, 46], как на мышах, так и с участием людей отмечается снижение числа бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты. Дальнейшие исследования могут помочь найти новые способы лечения и профилактики гипертензии и ассоциированных с нею заболеваний.

Микробиота и дислипидемия

Дислипидемия при МС характеризуется повышенным уровнем липопротеинов, содержащих аполипопротеин В (апоВ), повышенным уровнем триглицеридов, холестерина ЛПОНП и низким уровнем холестерина ЛПВП. Ключевую роль в развитии дислипидемии при метаболическом синдроме играет инсулинорезистентность, что происходит посредством нескольких механизмов.

Во-первых, инсулин в норме подавляет липолиз в адипоцитах, соответственно, в случае нарушения передачи сигнала от инсулина, активируется липолиз, что приводит к повышенному уровню свободных жирных кислот (СЖК). В печени свободные жирные кислоты служат основой для синтеза триглицеридов. СЖК также поддерживают продукцию апоВ, главного липопротеина очень низкой плотности, что приводит к повышенной продукции ЛПОНП. Во-вторых, инсулин в норме дезактивирует апоВ через ФИЗК-опосредованный

путь, соответственно, инсулинорезистентность напрямую увеличивает продукцию ЛПОНП. В-третьих, инсулин регулирует активность липопротеинлипазы, отвечающей за обезвреживание ЛПОНП.

Таким образом, дислипидемия при инсулинорезистентности – это результат как увеличения продукции ЛПОНП, так и снижения обезвреживания ЛПОНП.

Кроме того, так как у лиц с инсулинорезистентностью в печени поток СЖК высокий, синтез и хранение триглицеридов возрастает и избыток триглицеридов выделяется в составе ЛПОНП [47].

В литературе имеются указания на наличие связи между микробиотой и дислипидемией. Как уже упоминалось ранее, F. Backhed с соавторами описывает свои наблюдения касательно мышей, выращенных в стерильных условиях, и мышей с микробиотой. Первые, как правило, обладают меньшей

жировой массой и более низким содержанием триглицеридов в печени в сравнении с нестерильными мышами, что можно объяснить снижением липогенеза и меньшим окислением жирных кислот [22]. Вдобавок, трансплантация микробиоты стерильным мышам сопровождается значительным нарушением их обмена липидов [22], особенно, триглицеридов [46]. У людей также была отмечена прямая связь между концентрацией триглицеридов и наличием Ruminococcaceae (Firmicutes, класс Clostridia), в частности, *Ruminococcus gnavus* [49].

В одном из последних китайских исследований Y. Liu и X. Song [50] оценивали влияние микробиоты кишечника на эффективность розувастатина при дислипидемии. Было обнаружено, что большее количество фирмикутов, бутират-продуцирующих бактерий, принадлежащих семействам Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Clostridiaceae-1 при меньшем количестве бактероидов наблюдалось в группе с оптимальным терапевтическим эффектом розувастатина, сопровождавшемся снижением уровня холестерина ЛПНП. Таким образом, фирмикуты потенциально могут поддерживать

нормальный уровень липидов крови. В группе с субоптимальным терапевтическим эффектом розувастатина отмечалось большее количество Actinobacteria, Lentisphaerae, Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Pseudomonadaceae, Streptococcaceae, Acidaminococcaceae, Enterobacteriaceae, Citrobacter, Veillonella, Escherichia and Shigella, большинство из которых являются эндотоксин-продуцирующими бактериями. Избыток именно этих бактерий может отчасти объяснить не столь полную эффективность розувастатина, как в первой группе пациентов.

Среди отдельных видов доказана обратная связь между муцин-деградирующей *Akkermansia muciniphila* и уровнем триглицеридов в плазме крови [51].

Полученные результаты исследований, касающихся микробиоты кишечника и дислипидемии, доказывают важную связь между изменениями микробного состава и изменением обмена липидов и позволяют сделать вывод, что бутират-продуцирующие, муцин-деградирующие бактерии могут быть помощниками в борьбе с нарушением обмена липидов и метаболическим синдромом.

Микробиота и гипергликемия

Как уже было сказано, метаболический синдром ассоциирован с инсулинорезистентностью и развитием неспецифического системного воспаления, сопровождающегося постоянной выработкой различного рода цитокинов. Так, при ожирении в условиях гипертрофии адипоцитов и, следовательно, развивающейся гипоксии макрофаги инфильтрируют жировую ткань, что стимулирует гиперпродукцию провоспалительных факторов [52, 53]. Это приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину, развитию инсулинорезистентности, что уменьшает глюконеогенез, активизирует высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани и уменьшает захват глюкозы жировой и мышечной тканями [54, 55]. Микробиота кишечника в свою очередь способна влиять на развитие системного воспаления при ожирении, таким образом, внося вклад в развитие или регресс инсулинорезистентности и гипергликемии при метаболическом синдроме [56].

При наличии сахарного диабета 2 типа в исследовании N. Larsen и ее коллег (2010) было обнаружено уменьшение числа Firmicutes при увеличении числа Bacteroidetes. Соответственно, значение соотношения Bacteroidetes/Firmicutes выше при наличии СД 2 типа, чем при его отсутствии, что указывает на возможную связь данного соотношения с нарушением толерантности к глюкозе [56]. Однако, в китайском и шведском исследованиях не было обнаружено различия в значениях данного соотношения между группой с сахарным диабетом и контрольной группой [58, 34].

Заключение

Анализ результатов большого числа исследований, посвященных влиянию кишечной микробиоты на компоненты метаболического синдрома,

Также согласно ряду исследований у пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдается снижение числа бифидобактерий и рост числа грам-отрицательных бактерий, ответственных за поступление эндотоксина в кровотоки [57, 58, 33, 59, 60].

В двух крупных исследованиях (в Китае с участием 345 человек и в Швеции с участием 145 пожилых женщин) было выявлено снижение числа бутират-продуцирующих бактерий, в частности, *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [58, 34]. Похожие результаты были получены в японском исследовании, выявившем низкий уровень *Clostridium coccooides* (фирмикуты) у группы пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сравнении с контрольной группой [59].

Говоря об условно-патогенной флоре, стоит упомянуть *Escherichia coli* (протеобактерии), большее количество которой было обнаружено у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [58]. В датском исследовании у диабетической группы пациентов в сравнении с контрольной группой был обнаружен более высокий уровень *Betaproteobacteria*, также относящаяся к протеобактериям. Ее количество прямо пропорционально уровню глюкозы [57].

Интересный факт был установлен относительно рода *Lactobacillus* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. При обнаружении в кале высокого уровня данных микроорганизмов отмечены более низкие значения глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина, что позволяет считать *Lactobacillus* биомаркером течения сахарного диабета 2 типа [60].

в очередной раз подтверждает наличие значимой связи между микробным составом толстой кишки и развитием данного синдрома. Целесообразность

прицельного воздействия на микробиоту кишечника для лечения данной патологии также не вызывает сомнений. Самый простой и уже доказанный метод воздействия – это изменение пищевых привычек.

Для прицельного же воздействия на ряд механизмов, приводящих к развитию метаболического синдрома, необходимо четкое понимание типовых и видовых изменений состава кишечной микробиоты при данном синдроме. В данном обзоре подчеркнута неоднозначность изменений типового состава кишечной микробиоты, что требует его дальнейшего исследования, а также наводит на мысль об изучении отдельных видов бактерий, доказано четко коррелирующих с проявлениями метаболического синдрома. Среди таких бактерий можно выделить *Faecalibacterium prausnitzii*,

способную служить своего рода индикатором риска развития ожирения, бактерий рода *Lactobacillus* и класса *Betaproteobacteria*, имеющих доказанную обратную и прямую связь с уровнем гликемии соответственно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Особого внимания заслуживают отдельные виды протеобактерий (*Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Shigella*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*), в большем количестве наблюдающиеся при наличии тех или иных проявлений метаболического синдрома. Именно в данном направлении требуются дальнейшие исследования для подтверждения взаимосвязи метаболического синдрома с отдельными видами кишечной микробиоты, что позволит разработать таргетную терапию столь прогрессирующего и смертоносного в XXI веке синдрома.

Литература | References

1. Nolan P.B., Carrick-Ranson G., Stinear J. W. et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Syndrome Components in Young Adults: A Pooled Analysis. *Preventive Medicine Reports*. 2017; 7: 211–5. doi: 10.1016/j.pmedr.2017.07.004
2. Шлякто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и соавт. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (Национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017. 164 с. Shlyakhto E. V., Nedogoda S. V., Konradi A. O. et al. Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniia i assotsirovannih s nim zabolevanij (Natsionalnie klinicheskie rekomendatsii) [Diagnostics, treatment and prevention of obesity and associated diseases (National Clinical Recommendations)]. Saint-Petersburg, 2017. 164 p.
3. А.Н. Шишкин. Метаболический синдром. Современные представления. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2016, Т.75, № 1, с. 59–63. Shishkin A. N. Metabolicheskij sindrom. Sovremennye predstavleniya [Metabolic syndrome. Modern concept]. Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti – New Saint-Petersburg Medical Statement. 2016, vol.75, no.1, pp. 59–63.
4. Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И. и соавт. Проект рекомендаций экспертов российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. Москва, 2013, Т. 12(6), с. 41–82. Mychka V. B., Vertkin A. L., Vardaev L. I. et al. Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013; 12(6): 41–82. (In Russ.)
5. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология: некоторые итоги и перспективы исследований. Вестник Российской Академии медицинских наук. 2005, № 12, с. 13–17. Shenderov B. A. Meditsinskaya mikrobnaya ekologiya: nekotorye itogi i perspektivy issledovaniy [Medical microbial ecology: some of the outcomes and perspective of studies]. *Vestnik Rossiyskoi Akademii meditsinskih nauk – Journal of Russian Medical Sciences Academy*. 2005, no. 12, pp. 13–17.
6. Ардатская М. Д., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. *Consilium Medicum. Приложение "Гастроэнтерология"*. 2006, Т. 8, № 2, с. 4–18. Ardatskaya M. D., Minushkin O. N. Disbakterioz kishechnika: evolyutsiya vzgliadov. *Sovremennyye printsipy diagnostiki i farmakologicheskoy korrektsii* [Gut dysbacteriosis: the evolution of perspectives. Modern principles of diagnosis and pharmacological correction]. *Consilium Medicum. Prilogenie "Gastroenterologiya"* – *Consilium Medicum. Annex "Gastroenterology"*. 2006, vol. 8, no. 2, pp.4–18.
7. Гриневиц В.Б., Захарченко М.М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2003, № 3, с. 13–20. Grinevich V. B., Zaharchenko M. M. Sovremennyye predstavleniya o znachenii kishechnogo microbiotsenoza cheloveka i sposoby korrektsii ego narusheniy [Modern concept of human gut microbiocenosis and ways of its disorders correction]. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti – New Saint-Petersburg Medical Statement*. 2003, no.3, pp.13–20.
8. Cani P.D., Delzenne N.M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2009, vol. 15, no. 13, pp. 1546–58.
9. Tilg H., Moschen A. R., Kaser A. Obesity and the Microbiota. *Gastroenterology*. 2009; 136(5), 1476–83.
10. Tsukumo D.M., Carvalho B. M., Carvalho-Filho M.A. et al. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2), 139–44.
11. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека. *Физиол. Человека*. 2003, Т. 29, № 4, с. 476–485. Yakovlev M. U. Elementy endotoksinovoi teorii fiziologii i patologii cheloveka [Elements of endotoxin theory in human physiology and pathology]. *Fiziol. Cheloveka – Human Physiology*. 2003, vol. 29, no.4, pp. 476–485.
12. Ковальчук Л.В. Роль TOLL-подобных рецепторов и дефенсинов в противомикробной защите урогенитального тракта женщин. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008, № 1, с. 46–50. Kovalchuk L. V. Rol' TOLL- podobnih retseptorov i defensinov v protivomikrobnoi zaschite urogenital'nogo

- trakta zhenshin [The antimicrobial defensive role of TOLL-like receptors and defensins in woman urogenital tract]. *Zhurnal microbiologii, epidemiologii i immunobiologii – Journal of microbiology, epidemiology and immunology*. 2008, no.1, pp.46–50.
13. Hugon P., Lagier J. C., Colson et al. Repertoire of human gut microbes. *Microb. Pathog.* 2017, vol.106, pp. 103–112. doi: 10.1016/j.micpath.2016.06.020
 14. Callaway E. Microbiome privacy risk. *Nature*. 2015; 521(7551):136.
 15. Ursell L. K., Clemente J. C., Rideout J. R. et al. The inter-personal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 1204–8. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.010
 16. Yatsunenko T., Rey F. E., Manary M. J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486(7402): 222–7. doi: 10.1038/nature11053.
 17. Backhed F., Ley R. E., Sonnenburg J. L. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005, vol. 307(5717), pp.1915–20. doi: 10.1126/science.1104816
 18. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308: 1635–8. doi: 10.1126/science.1110591
 19. Tap J., Mondot S., Levenez F. et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ. Microbiol.* 2009; 11(10): 2574–84. doi: 10.1111/j.1462–2920.2009.01982.x
 20. Структура бактериальной клетки (движение). Доступно на: <https://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/stu/bacter/strbkl.html>.
Structura bakterial'noy kletki (dvigienie). Available at: <https://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/stu/bacter/strbkl.html> (accessed 5 May 2019).
 21. Simbirtsev A.S., Gromov A. Y. Functional polymorphism gene regulatory cytokines. *Cytokines and Inflammation*. 2005; 4(1): 310–318.
 22. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(44): 15718–23. doi:10.1073/pnas.0407076101
 23. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(31): 11070–75. doi: 10.1073/pnas.0504978102
 24. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S. et al. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444 (7122): 1022–23. doi: 10.1038/4441022a
 25. Chávez-Carbajal A., Nirmalkar K., Pérez-Lizaur A. et al. Gut Microbiota and Predicted Metabolic Pathways in a Sample of Mexican Women Affected by Obesity and Obesity Plus Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 438. doi: 10.3390/ijms20020438
 26. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009; 457(7228): 480–484. doi: 10.1038/nature07540
 27. Schwiertz A, Taras D, Schafer K et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(1): 190–5. doi:10.1038/oby.2009.167
 28. Kalliomäki M., Carmen M., Seppo C. et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 87. Available at: <http://www.biomedsearch.com/nih/Early-differences-in-fecal-microbiota/18326589.html> (accessed 8 May 2019)
 29. Santacruz A., Collado M. C., García-Valdés L. et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr*. 2010; 104(1): 83–92. doi: 10.1017/S0007114510000176
 30. Fei N., Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *The ISME Journal*. 2013; 7(4): 880–4. doi: 10.1038/ismej.2012.153
 31. Zupancic M.L., Cantarel B. L., Liu Z. et al. Analysis of the gut microbiota in the old order Amish and its relation to the metabolic syndrome. *PLoS One*, 2012, vol.7, no.8. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0043052> (accessed 2 May 2019).
 32. Verdam F.J., Fuentes S., de Jonge C. et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21(12): 607–15. doi:10.1002/oby.20466
 33. Remely M., Hippe B., Geretschlaeger I. et al. Increased gut microbiota diversity and abundance of Faecalibacterium prausnitzii and Akkermansia after fasting: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr*. 2015; 127(9–10): 394–8. doi: 10.1007/s00508–015–0755–1.
 34. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013; 498: 99–103. doi: 10.1038/nature12198.
 35. Walters W.A., Xu Z., Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Lett*. 2014; 588(22): 4223–33.
 36. Hartstra A.V., Bouter K.E., Bäckhed F. Et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38 (1): 159–65. doi: 10.2337/dc14–0769.
 37. Brahe L.K., Astrup A., Larsen L. H. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases?. *Obes Rev*. 2013; 14: 950–9.
 38. Ferrannini E., Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. *Te American Heart Journal*. 1991; 121(4): 1274–82. doi: 10.1016/0002–8703(91)90433-i
 39. А. Н. Шишкин. Нерешённые вопросы метаболического синдрома // Медицинский академический журнал. Специальный выпуск. 2013, с.85–86.
A. N. Shishkin. Nereshennyye voprosi metabolicheskogo sindroma [Outstanding issues of metabolic syndrome]. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal. Spetsial'nyy vypusk – Medical Academic Journal. Special Edition*. 2013, pp.85–86.
 40. Malhotra A., Kang B. P.S., Cheung S. et al. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes*. 2001; 50(8):1918–26. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1918
 41. Briones A.M., Cat A. N.D., Callera G. E. et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2012; 59(5): 1069–78.
 42. Yang T., Santisteban M. M., Rodriguez V. et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015; 65(6): 1331–40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315
 43. Durgan D.J., Ganesh B. P., Cope J. L. et al. Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension. *Hypertension*. 2016; 67(2): 469–74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06672
 44. Yan Q., Gu Y., Li X. et al. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017, vol.7 (381). Available at: <https://www.frontiersin.org>

- org/articles/10.3389/fcimb.2017.00381/full. (accessed 2 May 2019)
45. A. C. Молостова, А. С. Гусев, А. Н. Шишкин и соавт. Особенности желудочного микробиоценоза, ассоциированного с хеликобактерной инфекцией. Материалы научной конференции “Внутренние болезни как интегральная дисциплина современной медицины”. Спб; Сциентиа, 2018, с. 43–44.
Molostova A. S., Gusev A. S., Shishkin A. N. et al. Osobennosti zheludochnogo microbiotsenoza, associirovannogo s helicobacternoi infectsией [The features of gastric microbiocenosis associated with helicobacter infection]. Materialy nauchnoi konferencii “Vnutrennie bolezni kak integralnaya distsiplina sovremennoi meditsini” [Materials of Scientific Conference “Internal diseases as integral discipline in modern medicine”]. Spb; Stsientia, 2018, pp.43–44.
 46. Li J., Zhao F., Wang Y. et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017; 5 (1):14. doi: 10.1186/s40168-016-0222-x.
 47. Lewis G.F., Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans: implications for the insulinresistant state. *Diabetes Care*. 1996; 19(4): 390–3. doi: 10.2337/diacare.19.4.390
 48. Velagapudi V.R., Hezaveh R., Reigstad C. S. et al. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res*. 2010; 51(5):1101–12. doi: 10.1194/jlr.M002774
 49. Lahti L., Salonen A., Kekkonen R. A. et al. Associations between the human intestinal microbiota, *Lactobacillus rhamnosus* GG and serum lipids indicated by integrated analysis of high-throughput profiling data. *PeerJ*. 2013, vol.1. Available at: <https://peerj.com/articles/32/>. (accessed 2 May 2019).
 50. Liu Y., Song X., Zhou H. et al. Gut Microbiome Associates With Lipid-Lowering Effect of Rosuvastatin in Vivo. *Front Microbiol*. 2018, vol. 9 (530). Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00530/full>.
 51. Jingyuan F., Bonder M., Carmen Cenit M. et al. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circulation Research*. 2015; 117(9): 817–24. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306807
 52. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Jr. J Clin Invest*. 2003; 112(12): 1796–808. doi: 10.1172/JCI19246
 53. Xu H., Barnes G. T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003; 112(12): 1821–30. doi: 10.1172/JCI19451
 54. Reaven G. M. The metabolic syndrome: requiescat in pace [Review]. *Clin Chem*. 2005; 51(6): 931–8. doi: 10.1373/clinchem.2005.048611
 55. Amar J., Burcelin R., Bernard J. et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 87(5): 1219–23. doi: 10.1093/ajcn/87.5.1219
 56. Hartstra A.V., Bouter K. E., Bäckhed F. et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38 (1): 159–65. doi: 10.2337/dc14-0769
 57. Larsen N., Vogensen F. K., van den Berg F. W. J. et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS ONE*. 2010, vol. 5(2). Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009085> (accessed 3 May 2019)
 58. Qin J., Li Y., Cai Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490(7418): 55–60. doi: 10.1038/nature11450
 59. Sato M., Dehvari N., Öberg A. I. et al. Improving Type 2 Diabetes Through a Distinct Adrenergic Signaling Pathway Involving mTORC2 That Mediates Glucose Uptake in Skeletal Muscle. *Diabetes*. 2014; 63(12): 4115–29. doi: 10.2337/db13-1860
 60. Sepp E., Kolk H., Loivukene K. et al. Higher blood glucose level associated with body mass index and gut microbiota in elderly people. *Ecology in Health & Disease*. 2014; 25, 10.3402/mehd.v25.22857. Published 2014 Jun 3. doi: 10.3402/mehd.v25.22857