



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-57-63>
УДК 616.34-002:616-008.9]-093:579.61

Особенности биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и метаболическими нарушениями (обзор литературы)

С.Н. Лагутина, А.А. Зуйкова

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации,
394036, Российская Федерация, Воронеж, Студенческая, 10

Аннотация

Актуальность. В настоящее время патология неинфекционного генеза занимает ведущую роль в структуре общей заболеваемости населения. Во всем мире отмечается рост воспалительных заболеваний кишечника, тяжесть которых осложняет наличие коморбидной патологии – метаболических нарушений, что приводит к инвалидизации и риску преждевременной смерти. Диагностические мероприятия, используемые в данный момент, способны определять нарушения на стадии клинических проявлений. Существует ряд причин, обуславливающих развитие изменений на ранней стадии, одна из которых – особенности формирования микробиома кишечника, а также преобладание определенных кластеров микроорганизмов с последующим формированием биотипа, что позволит диагностировать заболевание на латентной стадии.

Цель: оценить роль микробиоты кишечника в формировании воспалительных заболеваний кишечника и метаболических нарушений по данным отечественной и зарубежной литературы.

Материал и методы. Выполнен обзор литературных источников, посвященных данной теме, проведен анализ данных публикаций в базах данных Pubmed, Web of Science, Scopus, Google Academy, Elibrary за последние 10 лет.

Результаты. Выявлены данные о роли кишечной микробиоты в формировании изменений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и метаболическими нарушениями (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет), определены новые возможные механизмы развития сахарного диабета 2-го типа, а также описаны особенности родового состава флоры у пациентов с коморбидной патологией.

Заключение. Полученные результаты могут говорить о дальнейшей необходимости исследований данной патологии, а также о создании методов коррекции флоры при выявленных нарушениях.

Ключевые слова:	микробиота кишечника, воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, метаболические нарушения, ожирение, сахарный диабет.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Лагутина С.Н., Зуйкова А.А. Особенности биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и метаболическими нарушениями (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):57–63 https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-57-63 .

Features of intestinal microbiota biodiversity in patients with inflammatory intestinal diseases and metabolic disorders (literature review)

Svetlana N. Lagutina, Anna A. Zuikova

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation

Abstract

Relevance. Pathology of non-infectious genesis is currently playing a leading role in the structure of overall morbidity of the population. The incidence of inflammatory bowel diseases increases all over the world. The severity of inflammatory bowel diseases complicates the presence of comorbid pathology, metabolic disorders, which lead to disability and the risk of premature death. Currently available diagnostic measures allow to detect disorders at the stage of clinical manifestations. There are several factors causing the development of pathological changes at the early stage including the peculiarities of intestinal microbiome formation and the predominance of certain microorganism clusters with the subsequent formation of a biotype, which may allow diagnosing the disease at a latent stage.

Aim: To evaluate the role of the intestinal microbiota in the formation of inflammatory bowel diseases and metabolic disorders according to the data of national and foreign literature.

Material and Methods. The review of literature on this topic was carried out based on the analysis of data obtained from the publications indexed in PubMed, Web of Science, Scopus, Google Academy, and eLibrary.ru databases over the past 10 years.

Results. Data on the role of intestinal microbiota in the development of changes in patients with inflammatory bowel diseases and metabolic disorders (obesity, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus) were revealed. New potential mechanisms for the development of type 2 diabetes mellitus were identified, and the features of the generic composition of the flora in patients with comorbid pathology were described.

Conclusion. The obtained results suggest that further research is required to improve understanding of this pathology and to create the methods for correcting the gut microbiota in case of abnormal findings.

Keywords:	gut microbiota, inflammatory bowel disease (IBD), ulcerative colitis (UC), metabolic disorders, obesity, diabetes mellitus.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	none of the authors has a financial interest in the presented materials or methods.
For citation:	Lagutina S.N., Zuikova A.A. Features of intestinal microbiota biodiversity in patients with inflammatory intestinal diseases and metabolic disorders (literature review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):57–63. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-57-63 .

Введение

В настоящее время среди заболеваний кишечника преобладают формы с аутоиммунным типом воспаления – неспецифический язвенный колит (НЯК), осложненные формы которого занимают лидирующие позиции во всем мире. Этиология данного заболевания до сих пор неизвестна, что определяет актуальность в проведении диагностических и лечебных мероприятий. Характерной особенностью является и увеличение тяжелых форм среди пациентов молодого возраста, основной причиной которого является наличие коморбидности – наличие нарушений обмена веществ [1, 2]. Ежегодно отмечается рост численности пациентов с избыточной массой тела, ожирением, а также сахарным диабетом 2-го типа, что заставляет обратить на себя внимание специалистов различных областей. Это влечет за собой увеличение осложненных форм основного заболевания, неэффективность стандартных схем лечения, а также значительные экономические потери при ведении данных групп пациентов. Основной причиной метаболических нарушений является изменение в углеводном, жировом и белковом обменах. Ожирение, на-

рушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа влекут за собой развитие выраженного воспаления во всех органах и системах, исключением не является и слизистая оболочка кишечника [3, 4]. Изменение в составе кишечной микробиоты может быть пусковым фактором в развитии данной патологии. Метаболический кластер кишечника является одной из барьерных составляющих у пациентов этих групп. Именно бактериальный состав толстого кишечника способен изменяться под воздействием различных факторов, что является эффективным средством для поддержания противовоспалительного состояния, улучшения метаболизма глюкозы, увеличения чувствительности тканей к инсулину и тем самым для достижения ремиссии у лиц с данной патологией.

В настоящее время лабораторная диагностика НЯК основана на определении провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ), преимущественно 6-го и 23-го типов. При НЯК в развитии хронического воспаления участвуют клетки Th2 и Th17, а также ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ15, ИЛ-33, ФНО- α (Th2) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17). Ключевую роль во взаимодействии с кишечной микробиотой с

целью поддержания гомеостаза и обеспечения защитных функций кишечного барьера, а также в регуляции адаптивного иммунитета и баланса Th17/Treg может играть ИЛ-33. При этом сигнальная ось ИЛ-33/ST2 (через индукцию ИЛ-4-зависимого иммунного ответа) вовлечена в патогенез воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе при НЯК, в активной фазе которых растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2), секретируется провоспалительными Т-клетками кишечника, а количество защитных ST2-экспрессирующих Treg значимо уменьшается. Данный механизм способен определять тяжесть аутоиммунного воспаления в активной фазе заболевания, когда уже происходит образование язвенных дефектов в слизистой оболочке кишечника. Известны сведения о влиянии представителей кишечной микробиоты на выраженность воспалительного процесса при НЯК у лиц с обменными нарушениями на латентной стадии болезни, так как в условиях микробного гомеостаза микроорганизмы оказывают преимущественно противовоспалительное действие, напрямую участвуя в индукции иммунного ответа с вовлечением регуляторных Т-клеток (Treg) кишечника, противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10. Количественное изменение родового состава микробиома кишечника способно определять воспалительный процесс на латентной стадии заболеваний, в том числе у лиц с коморбидной патологией. Некоторые роды бактерий, производящие активные метаболиты, тесно связаны с развитием ожирения и нарушением толерантности к глюкозе, что способствует стремительному развитию сахарного диабета 2-го типа [4]. Определенные кластеры бактерий коррелируют с повышением уровня глутамата и, следовательно, с формированием тучного телосложения. Эти данные указывают на потенциальные возможности кишечной флоры как основной цели для коррекции, направленной на профилактику развития основного заболевания, что может способствовать благоприятным изменениям на стадии предболезни и предотвращению развития органической патологии.

Цель: оценка роли микробиоты кишечника в формировании воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит) и метаболических нарушений (сахарный диабет 2-го типа), по данным отечественной и зарубежной литературы.

Материал и методы

Был выполнен обзор литературных источников: монографий, диссертаций, публикаций из научных журналов, размещенных в актуальных текстовых базах данных (Pubmed, Web of Science, Scopus, Google Academy, Elibrary), опубликованных в течение последних 10 лет, посвященных роли кишечной микробиоты в формировании воспалительных заболеваний кишечника и метаболических нарушений. Проведен анализ полученных данных по заявленной тематике с последующей верификацией результатов по обозначенной проблеме.

Результаты и обсуждение

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в том числе и при НЯК, значительно снижено биоразнообразие кишечной флоры, что может говорить о недостаточной степени компенсации и развитии тяжелых форм основного заболевания [5]. Полиморфизмы некоторых генов связаны с формированием микробиома и,

таким образом, являются одним из ключевых факторов, влияющих на индивидуальные вариации кишечной микробиоты человека. На риск развития НЯК может влиять снижение основных кластеров бактерий, а также увеличение патогенных микроорганизмов, обладающих мощным воспалительным эффектом.

Среди патогенной флоры наибольшую значимость могут иметь *Fusobacterium* – представители рода населяют ротовую полость, но могут обнаруживаться и в образцах кала. Высокая представленность рода может наражаться в отношении различных заболеваний кишечника, в том числе и онкологических заболеваний. В ряде работ было показано, что *Fusobacterium* может выделять мощный иммуногенный липополисахарид, обладающий сильным провоспалительным действием. Описаны многочисленные патогенные механизмы, приводящие к заболеванию. Например, *Fusobacterium* может активировать сигнальный путь E-cadherin/ β -catenin и связан с определенным эпигенетическим фенотипом, таким как микросателлитная нестабильность и гиперметилирование, благодаря своим сильным адгезивным и инвазивным способностям, приводящим к злокачественной трансформации эпителиальных клеток [6]. Вид *Fusobacterium varum* способен напрямую проникать в эпителиальные клетки кишечника и вызывать провоспалительную реакцию, что может приводить к развитию НЯК.

Помимо этого, при НЯК происходит увеличение представителей нормофлоры. Увеличение показателей *Bifidobacterium* в 3 и более раза связано с количеством клеток Th17, которые участвуют в механизме воспаления кишечника. Физическая адгезия *Bifidobacterium* к кишечному эпителию участвует в механизме накопления данных клеток, что способно отягощать симптоматическую картину при НЯК. Сульфатредуцирующие бактерии (*Desulfovibrio*, *Bilophila*) были обогащены в группе пациентов с ВЗК [7, 8]. О провоспалительном характере данных бактерий сообщалось при ряде иммунных или воспалительных заболеваний, включая развитие метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и НЯК. Сульфатредуцирующие бактерии препятствуют β -окислению бутирата и разрушают его. Бутират является важным метаболитом, поскольку он защищает целостность эпителиального барьера кишечника и сохраняет иммунный гомеостаз хозяина, индуцируя дифференцировку регуляторных Т-клеток. Снижение уровня бутирата вызывает дисфункцию кишечного эпителиального барьера и приводит к экспрессии нескольких воспалительных компонентов, таких как патоген-ассоциированный молекулярный паттерн или микроб-ассоциированный молекулярный паттерн. Цитотоксические побочные продукты, оказывающие провоспалительное действие в высоких концентрациях, могут усугублять повреждение эпителиального барьера кишечника, а его избыточная продукция наблюдается при НЯК.

Изменение в составе кишечной микробиоты может являться значимым диагностическим признаком на латентной стадии заболевания метаболических нарушений [9–11]. Метаболический кластер кишечника является одной из барьерных составляющих у пациентов с данной патологией. Некоторые роды бактерий, производящие метаболиты, тесно связаны с развитием ожирения и нарушением толерантности к глюкозе, что способствует стремительному развитию сахарного диабета 2-го типа. Около 90–95% кислот (этановая, пропановая и бутановая), образующихся в кишечнике при ферментировании

преимущественно сложных полисахаридов бактериями, служат основными источниками энергии для кишечного эпителия, а также являются субстратами для глюконеогенеза и липогенеза в печени.

Помимо этого, новым механизмом развития сахарного диабета может служить следующее: молекулы, напрямую взаимодействующие со специфическими, связанными G-белком GPR41 (FFAR3) и GPR43 (FFAR2) рецепторами [12]. Кишечная микробиота в процессе жизнедеятельности способна метаболизировать неперевариваемые углеводы до короткоцепочечных жирных кислот, основными представителями среди них являются бутират, ацетат, пропионат, которые способны активировать FFAR2 рецепторы и связываться с FFAR2 и FFAR3 рецепторами. На фоне отсутствия экспрессии GPR41 и GPR43 может отмечаться повышение уровня инсулина в крови. Эффект GPR41 доминирует над GPR43, что способно привести к ингибированию секреции инсулина.

Также данный механизм нарушает модуляцию секреции инкретинов (ГПП 1, ГИП), что способствует изменению метаболизма желчных кислот и аминокислот, влечет за собой более активное поглощение энергии из питательных субстратов и нарушение энергетического обмена [13].

Определение энтеротипа

На основании данных метагеномных исследований, охватывающих несколько континентов, можно подтвердить существование трех энтеротипов в микробиоме кишечника человека, различающихся по видовому и функциональному составу. Каждый из этих трех энтеротипов может быть идентифицирован по преобладанию одного из трех бактериальных родов: *Bacteroides* (энтеротип-1), *Prevotella* (энтеротип-2) и *Ruminococcus* (энтеротип-3).

В энтеротипе-1 доминируют бактерии рода *Bacteroides*, где они составляют 80% экосистемы, что означает отсутствие разнообразия среди других представителей. Другие желчные резистентные роды, присутствующие в этом кластере, включают *Parabacteroides*, *Paraprevotella* и *Odoribacter*, получающих энергию преимущественно за счет ферментации углеводов и белков. Эти микроорганизмы обладают мощным сахаролитическим потенциалом их геном обогащен генами галактозидаз, гексозаминидаз и протеаз, а также генами ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути окисления глюкозы. Данный энтеротип ассоциирован с длительным употреблением животных белков, аминокислот и насыщенных жиров.

Энтеротип-2 обогащен видами, относящимися к роду *Prevotella*, который способен переваривать такие жесткие пищевые волокна, как ксилан и гемицеллюлоза [13]. Новые исследования объясняют распространенность данного рода воспалительными заболеваниями, опосредованными иммунными реакциями, связанными с Th17 [14]. Некоторые штаммы являются воспалительными патогенами, которые способны к активному росту в воспалительной среде и обладают способностью стимулировать Th17-опосредованное воспаление в слизистой оболочке кишечника. Увеличение численности *Prevotella* на участках слизистой оболочки с локализованными и системными заболеваниями, включая нарушения обмена веществ, способно определять энтеротип хозяина, который может быть связан с повышенным риском возникновения метаболических заболеваний [15].

Энтеротип-3 обогащен, прежде всего, представителями рода *Ruminococcus* (семейство *Ruminococcaceae*) и

Blautia (семейство *Lachnospiraceae*). В основном это бактерии, которые производят масляную кислоту. Они ассоциируются со здоровым метаболизмом кишечника. Такой портрет кишечного сообщества бактерий часто встречается у людей, в диете которых много резистентного крахмала и пищевых волокон [16].

Роль бактерии рода *Akkermansia* в поддержании регуляции нормального метаболизма

Наличие *Akkermansia* в кишечнике является показателем здорового обмена веществ и нормальной массы тела. Данная бактерия играет решающую роль в метаболическом гомеостазе и поддержании кишечного барьера. Вид *A. muciniphila* регулирует кишечную проницаемость и кишечный барьер белками с плотным соединением, такими как Claudin 3 (Cldn3), Occludin (Ocldn) и Cannabinoid Receptor 1 (Cnr1), и обращает на себя высокую ферментную экспрессию флавиносодержащей монооксигеназы 3 (FMO3), которая модулирует превращение TMA в TMAO в печени [16, 17]. Уровень данной бактерии может снижаться еще до начала метаболических нарушений и является ранним индикатором для оценки метаболического статуса организма, в том числе гомеостаза глюкозы, сывороточных липидов и распределения адипоцитов у человека [18]. Низкий уровень бактерии наблюдается у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и рационом с высоким потреблением жиров, которые связаны с повреждением эпителия кишечника и высокой проницаемостью.

Также известно, что *Akkermansia* увеличивает эндогенную продукцию специфических биоактивных липидов, особенно глюкогоноподобного пептида 2 (GLP-2), участвующего в регулировании функции кишечного барьера. Относительное отсутствие *Akkermansia* свидетельствует об уменьшении слизи в эпителиальном слое кишечника и может быть диагностикой синдрома повышенной проницаемости кишечника, что является одним из главных факторов развития метаболического синдрома [19].

Микробиота кишечника и сахарный диабет

Высокое значение *Dorea* может отмечаться у лиц с измененным углеводным обменом. Данная бактерия является составной частью здоровой микрофлоры кишечника, образует газы, которые перехватывают бактерии рода *Blautia*, поэтому данные представители работают в паре [20, 21]. *Dorea* может быть примером бактерии, которая играет либо провоспалительную, либо противовоспалительную роль в зависимости от вида, окружающих кишечных бактерий и/или доступных питательных веществ. Высокие значения *Dorea* могут ассоциироваться с метаболическими нарушениями, повышенной кишечной проницаемостью. Некоторые виды могут индуцировать интерферон гамма (IFN γ), метаболизировать сиаловые кислоты и разлагать муцин. Это может приводить к повышенной кишечной проницаемости и хроническому воспалению слизистой оболочки кишечника [22].

Наряду с данным родом отмечается увеличение показателей рода *Blautia* – представителя кишечной флоры, продуцирующего масляную и уксусную кислоты, который способен снижать риск развития ожирения за счет регуляции рецепторов, связанных с G-белком (GPR41, GPR43). Данный род участвует в метаболизме желчных кислот. Однако высокие уровни ассоциировались с повышенным кровяным давлением и нарушением метаболизма глюкозы, наблюдалось значительное увеличение

количества этих бактерий при нарушении углеводного обмена по сравнению со здоровыми людьми [23, 24].

Практическую значимость имеет повышенное значение рода *Collinsella*, относящегося к актинобактериям. Бактерии данного рода ассоциированы с ферментацией лактозы в кишечнике, производят лактат, а также участвуют в метаболизме желчи. Повышенное значение данного рода в некоторых исследованиях было связано с метаболическими изменениями, СД 2-го типа, дислипидемией [25]. Численность рода *Collinsella* положительно коррелирует с циркулирующим инсулином. Повышенный уровень может коррелировать с высоким уровнем альфа-аминоадипиновой кислоты и аспарагина, а также продукцией провоспалительных цитокинов, может играть роль в хроническом воспалении и повышенной проницаемости кишечника. Сокращение численности *Collinsella* при снижении веса может представлять собой биомаркер, указывающий на улучшенное метаболическое состояние [26].

Микробиота кишечника и ожирение

Взаимосвязь между ожирением и кишечными бактериями может быть объяснена следующими гипотезами. Кишечные анаэробные бактерии продуцируют метаболиты, включая ацетат, пропионат и бутират, в качестве основных конечных продуктов путем ферментации неперевариваемых полисахаридов. Эти метаболиты способствуют липогенезу и накоплению в адипоцитах, что приводит к сбору энергии [27, 28].

Некоторые бактериальные компоненты, связанные с дисбиозом кишечника, вовлечены в патогенез ожирения и различных метаболических заболеваний, вызывая воспаление жировой ткани и модификации кишечной микробиоты. Флагеллин, структурный белок жгутика бактерий, активно распознается Toll-подобным рецептором (TLR) 5-го типа. Дефицит TLR 5-го типа, распознающего флагеллин, может быть связан с развитием ожирения и инсулинорезистентности. Кроме того, влияние метаболитов на массу тела и потребление пищи происходит через рецепторы, связанные с G-белком (GPR41, GPR43). В условиях высокоуглеводной диеты и ожирения связывание с GPR молекулами передачи сигнала может быть ослаблено, что способно привести к увеличению сбора энергии кишечником и липогенезу печени [29].

Также было показано, что бутират предотвращает транслокацию липопротеидов и приводит к усилению секреции пептида Y-гормона кишечника и глюкагоноподобного пептида-1 со значительным снижением ожирения и общим увеличением массы тела. Повышенная представленность некоторых представителей семейства *Lachnospiraceae* (*Lachnoclostridium*, *Lachnospira*) может оказывать прямое влияние на изменение углеводного обмена. Хотя представители *Lachnospiraceae* являются одними из основных продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, различные таксоны *Lachnospiraceae* также связаны с различными внутри- и внекишечными заболеваниями [30]. Их влияние на физиологию хозяина часто неодинаково, согласно разным исследованиям.

Данные различных исследований показывают, что *Lachnospiraceae* могут влиять на здоровые функции, хотя некоторые роды и виды этого семейства часто повышены при различных заболеваниях. Насколько стало известно, метаболический синдром, ожирение, диабет, заболевания печени – все это воспалительные состояния, связанные с семейством *Lachnospiraceae* или специфиче-

скими таксонами *Lachnospiraceae*. Все представители *Lachnospiraceae* являются анаэробными, ферментативными и хемоорганотрофными, а некоторые проявляют сильную гидролизующую активность, например, за счет активности пектинметилэстеразы, пектацетилазы, ксиланазы, α -L-арабинофуранозидазы, β -ксилозидазы, α - и β -галактозидазы, α - и β -глюкозидазы, N-ацетил- β -глюкозаминидазы или α -амилазы [31, 32].

Крайне низкое значение или полное отсутствие рода *Alistipes* может служить еще маркером ожирения. *Alistipes* – распространенный род бактерий в здоровом кишечном микробиоме. В некоторых исследованиях показано, что данные бактерии могут оказывать защитное действие против некоторых заболеваний. Кроме того, обилие алистипов обратно коррелирует с показателями ожирения, липидного и глюкозного гомеостаза. Низкое обилие *Alistipes* сильно связано с повышением жировой массы тела. *Alistipes* также обратно коррелирует с уровнем общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, а также с параметрами гомеостаза глюкозы, включая уровень инсулина натощак.

Помимо этого, высокое значение *Holdemanella* может ассоциироваться с нездоровым липидным профилем. Существуют различные штаммы данных бактерий: провоспалительные и пробиотические [33, 34]. В некоторых исследованиях высокое значение было связано с метаболическими нарушениями, нездоровым липидным профилем сыворотки и расценивалось как биомаркер дислипидемических нарушений, что говорило о наличии избыточной массы тела и развитии ожирения различной степени.

Holdemanella biformis (распространенный вид *Holdemanella*) – кишечная бактерия человека, которая вызывает противовоспалительные эффекты за счет высвобождения короткоцепочечных жирных кислот и длинноцепочечной жирной кислоты (LCFA) 3-гидроксиоктадекаеновой кислоты [35–37]. Кроме того, эти виды бактерий могут потенциально модулировать энтероэндокринные клетки слизистой оболочки кишечника, так как данные метаболиты напрямую воздействуют на GLP-1 рецепторы. Данная бактерия за счет модуляции иммунных и/или нейроэндокринных путей коммуникации с хозяином оказывает прямое влияние на увеличение адипоцитов и развитие ожирения [38].

Заключение

Этиологическая причина развития НЯК остается неизвестной. В развитии аутоиммунного воспаления, лежащего в основе данной патологии, участвуют клетки Th2 и Th17, а также ИЛ различных типов, ФНО- α (Th2) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17), количественное значение которых определяет тяжесть течения основного заболевания, что влияет на тактику ведения пациентов [39]. Ключевую роль во взаимодействии с кишечной микробиотой с целью обеспечения защитного барьера слизистой оболочки кишечника, а также регуляции адаптивного иммунитета способна играть сигнальная ось ИЛ-33/ST2, вовлеченная в патогенез НЯК. Изменение уровня ФНО- α (Th2) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17), а также C-реактивного белка, определяемых в рамках диагностических исследований, возможно уже на стадии образования язвенных дефектов, что затрудняет своевременное начало терапии [40, 41].

Определение состава кишечной микробиоты, оказывающей преимущественно противовоспалительное действие, напрямую участвующей в индукции иммунного

ответа с вовлечением регуляторных Т-клеток (Treg) кишечника, противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10, способно выявить количественные изменения родового состава уже на латентной стадии заболевания, в том числе и у лиц с коморбидной патологией. Изучение представителей «метаболического кластера» слизистой оболочки

кишечника способно открыть новые механизмы развития сахарного диабета 1-го и 2-го типов, что может привести к усовершенствованию способов диагностического поиска заболеваний и незамедлительному лечению, предотвращению развития осложненных форм, улучшению качества жизни пациентов с НЯК и метаболическими нарушениями.

Литература / References

- Ozato N., Saito S., Yamaguchi T., Katashima M., Tokuda I., Sawada K. et al. Blautia genus associated with visceral fat accumulation in adults 20–76 years of age. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2019;5(1):28. DOI: 10.1038/s41522-019-0101-x.
- Hernández-Luengo M., Álvarez-Bueno C., Martínez-Hortelano J.A., Cavero-Redondo I., Martínez-Vizcaino V., Notario-Pacheco B. The relationship between breastfeeding and motor development in children: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* 2022;80(8):1827–1835. DOI: 10.1093/nutrit/nuac013.
- Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14(2):88–98. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151.
- Zhang Y., Lin C., Chen R., Luo L., Huang J., Liu H. et al. Association analysis of SOCS3, JAK2 and STAT3 gene polymorphisms and genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Chinese population. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2022;14(1):4. DOI: 10.1186/s13098-021-00774-w.
- Berg G., Rybakova D., Fischer D., Cernava T., Vergès M.C., Charles T. et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0.
- Hillman E.T., Lu H., Yao T., Nakatsu C.H. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes Environ.* 2017;32(4):300–313. DOI: 10.1264/jisme2.ME17017.
- Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021;19(1):55–71. DOI: 10.1038/s41579-020-0433-9.
- Amabebe E., Robert F.O., Agbalalah T., Orubu E.S.F. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br. J. Nutr.* 2020;123:1127–1137. DOI: 10.1017/S0007114520000380.
- Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaansen T.F.S., Boehme M. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev.* 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
- Ni J., Wu G.D., Albenberg L., Tomov V.T. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14:573–584. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.88.
- Kitamoto S., Nagao-Kitamoto H., Jiao Y., Gilliland M.G. 3rd, Hayashi A., Imai J. et al. The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont-driven colitis. *Cell.* 2020;182(2):447–462.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.048.
- Desai M.S., Seekatz A.M., Koropatkin N.M., Kamada N., Hickey C.A., Wolter M. et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell.* 2016;167(5):1339–1353.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.043.
- Gallo A., Passaro G., Gasbarrini A., Landolfi R., Montalto M. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update. *World J. Gastroenterol.* 2016;22(32):7186–7202. DOI: 10.3748/wjg.v22.i32.7186.
- Zhang Z., Mocanu V., Cai C., Dang J., Slater L., Deehan E.C. et al. Impact of fecal microbiota transplantation on obesity and metabolic syndrome – A systematic review. *Nutrients*. 2019;11(10):2291. DOI: 10.3390/nu11102291.
- Wu H., Esteve E., Tremaroli V., Khan M.T., Caesar R., Mannerås-Holm L. et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat. Med.* 2017;23(7):850–858. DOI: 10.1038/nm.4345.
- Mohajeri M.H., Brummer R.J.M., Rastall R.A., Weersma R.K., Harmen H.J.M., Faas M. et al. The role of the microbiome for human health: From basic science to clinical applications. *Eur. J. Nutr.* 2018;57:1–14. DOI: 10.1007/s00394-018-1703-4.
- Stremmel W., Schmidt K.V., Schuhmann V., Kratzer F., Garbade S.F., Langhans C.D. et al. Blood trimethylamine-N-oxide originates from microbiota mediated breakdown of phosphatidylcholine and absorption from small intestine. *PLoS One*. 2017;12:e0170742. DOI: 10.1371/journal.pone.0170742.
- Dumas M.E., Rothwell A.R., Hoyles L., Araniyas T., Chilloux J., Calderari S. et al. Microbial-host co-metabolites are prodromal markers predicting phenotypic heterogeneity in behavior, obesity, and impaired glucose tolerance. *Cell Rep.* 2017;20:136–148. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.06.039.
- Wahlström A., Sayin S.I., Marschall H.U., Bäckhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 2016;24(1):41–50. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005.
- Allin K.H., Tremaroli V., Caesar R., Jensen B.A.H., Damgaard M.T.F., Bahl M.I. et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810–820. DOI: 10.1007/s00125-018-4550-1.
- Ottosson F., Brunkwall L., Ericson U., Nilsson P.M., Almgren P., Fernandez C. et al. Connection between bmi-related plasma metabolite profile and gut microbiota. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(4):1491–1501. DOI: 10.1210/nc.2017-02114.
- Pokrovskaya E.V., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V. Corrigendum: The new views on the state of the gut microbiota in obesity and diabetes mellitus type 2. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(3). DOI: 10.14341/DM10194.
- Рубцов Ю.Е., Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В. Особенности микробиоты кишечника у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и абдоминальным ожирением. Сахарный диабет – пандемия XXI: сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диabetологического конгресса с международным участием, Москва, 28–03 февраля 2018 г.; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». Москва: УП Принт, 2018:92–93. [Rubtsov Yu.E., Halimov Yu.Sh., Agafonov P.V. Features of the intestinal microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity. VIII (XXV) All-Russian Diabetology Congress with international participation, Moscow, February 28–03, 2018; Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia; NGO "Russian Association of Endocrinologists". Moscow: UP Print, 2018;92–93. (In Russ.)].
- Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Ю.А. Ожирение и кишечная микробиота. Медицинский совет. 2017;(19):139–141. [Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Dmitrieva Yu.A. Obesity and intestinal microbiota. *Medical Council*. 2017;(19):139–141. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-139-141.
- Севастьянова М.Н., Подгорская А.Ю. Кишечная микробиота как маркер метаболических нарушений. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2021;46(1):107–108. [Sevastyanova M.N. Podgorskaya A.Yu. Intestinal microbiota as a marker of metabolic disorders. *Bulletin of the Northern State Medical University*. 2021;46(1):107–108. (In Russ.)].
- Шестакова Е.А., Покровская Е.В., Самсонова М.Д. Подходы к изучению влияния кишечной микробиоты на развитие метаболических нарушений. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):905–909. [Shestakova E.A., Pokrovskaya E.V., Samsonova M.D. Approaches to studying the influence of intestinal microbiota on the development of metabolic disorders. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):905–909. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201289.
- Калачнюк Т.Н., Щербakov П.Л., Александрова-Жгун Е.С. Трансплантация фекальной микробиоты у пациента с язвенным колитом. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017;(1):81–82. [Kalachnyuk T.N., Shcherbakov P.L., Aleksandrova-Zhgun E.S. Transplantation of fecal microbiota in a patient with ulcerative colitis. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2017;(1):81–82. (In Russ.)].
- Шендеров Б.А., Юдин С.М., Загайнова А.В., Шевырева М.П. Роль комменсальной кишечной микробиоты в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний: Akkermansia muciniphila. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;11(159):4–13. [Shenderov B.A., Yudin S.M., Zagaynova A.V., Shevyreva M.P. The role of commensal intestinal microbiota in the etiopathogenesis of chronic inflammatory diseases: Akkermansia muciniphila. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;11(159):4–13. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-4-13.
- Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г. и др. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;137(1):8–30. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Radchenko V.G. et al. Intestinal microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;137(1):8–30. (In Russ.)].

30. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):396–425. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Demyanova E.V. Microbiome, colon dysbiosis and inflammatory bowel disease: when function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):396–425. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
31. Ким А.Д., Лепехова С.А., Чашкова Е.Ю., Коваль Е.В., Пивоваров Ю.И., Фадеева Т.В. и др. Результаты оценки микробиоты в условиях экспериментального язвенного поражения толстой кишки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(1):59–66. [Kim A.D., Lepekhova S.A., Chashkova E.Yu., Koval E.V., Pivovarov Yu.I., Fadeeva T.V. et al. Results of microbiota assessment in conditions of experimental ulcerative lesions of the large intestine. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(1):59–66. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-59-66.
32. Ковалева А.Л., Ульянин А.И., Киселева О.Ю., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тertychny А.С. и др. Прукалоприд и мультиштаммовый пробиотик в разрешении автономной кишечной нейропатии у пациентов, находящихся в критическом состоянии (Клинический разбор). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):88–100. [Kovaleva A.L., Ulyanin A.I., Kiselyova O.Yu., Poluektova Y.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S. et al. Treatment of autonomous intestinal neuropathy in critical care by prucalopride and multistrain probiotic. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):88–100. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-88-100.
33. Лагутина С.Н., Зуйкова А.А., Добрынина И.С., Корчагина Н.С. Особенности микробиома кишечника у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическими нарушениями. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2022;(87):20–24. [Lagutina S.N., Zuykova A.A., Dobrynina I.S., Korchagina N.S. Features of the intestinal microbiome in patients with ischemic heart disease and metabolic disorders. *Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem Region*. 2022;(87):20–24. (In Russ.)].
34. Шевцова В.И., Васью А.В., Зуйкова А.А. Коморбидный пациент с ожирением: особенности ведения на амбулаторном этапе. Молодежь, наука, медицина: материалы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием; Тверь, 17–18 апреля 2019 г. Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019:1034–1037. [Shevtsova V. I., Vasko A.V., Zuykova A.A. Comorbid patient with obesity: features of management at the outpatient stage. Youth, science, medicine: materials of the 65th All-Russian Interuniversity student scientific conference with international participation; Tver, April 17–18, 2019. Tver: State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Educa-
- tion Tver State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2019:1034–1037. (In Russ.)].
35. Мелихова С.П., Зуйкова А.А., Шевцова В.И. Расчет индексов коморбидности при сахарном диабете 2 типа как осложнение метаболического синдрома. *Молодежный инновационный вестник*. 2018;7(S1):68–69. [Melikhova S.P., Zuykova A.A., Shevtsova V.I. Calculation of comorbidity indices in type 2 diabetes mellitus as a complication of the metabolic syndrome. *Молодежный инновационный вестник*. 2018;7(S1):68–69. (In Russ.)].
36. Хавкин А.И., Вольнец Г.В., Никитин Н.А. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(1):53–60. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Nikitin N.A. Relationship between intestinal microbiome and bile acid metabolism. *Questions of Practical Pediatrics*. 2020;15(1):53–60. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-53-60.
37. Бочарова А.А., Котова Ю.А., Красноуцкая О.Н. и др. Пациент и сахарный диабет: отношение к болезни. Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: Материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Иваново; 09–11 апреля 2019 г. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2019:111–113. [Bocharova A.A., Kotova Yu.A., Krasnorutskaya O.N. et al. Patient and diabetes mellitus: attitude to the disease. *Biomedical, clinical and social issues of human health and pathology: Materials V All-Russian Scientific Conference of Students and Young Scientists with International Participation*, Ivanovo; April 09–11, 2019. Ivanovo: Ivanovo State Medical Academy, 2019:111–113. (In Russ.)].
38. Плотникова Е.Ю. Микробный пейзаж кишечника и метаболический синдром – что общего? Вестник клуба панкреатологов. 2016;31(2):63–72. [Plotnikova E.Yu. Microbial landscape of the intestine and metabolic syndrome - what do they have in common? *Bulletin of the club of pancreatologists*. 2016;31(2):63–72. (In Russ.)].
39. Фадеенко Г.Д., Никифорова Я.В. Микробиом человека: общая информация и клиническое значение эубиоза пищеварительного канала. Современная гастроэнтерология. 2019;109(5):65–74. [Fadeenko G.D., Nikiforova Ya.V. Human microbiome: general information and clinical significance of alimentary canal eubiosis. *Modern gastroenterology*. 2019;109(5):65–74. (In Russ.)]. DOI: 10.30978/MG-2019-5-65.
40. Агапов Г. Г. Микробиота – новый орган человека? Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017;7(6):1016. [Agapov G.G. Microbiota – a new human organ? *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2017;7(6):1016. (In Russ.)].
41. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноктинова О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм. 2020;17(3):299–306. [Demidova T.Yu., Lobanova K.G., Oinoktinova O.Sh. Intestinal microbiota as an endocrine. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):299–306. (In Russ.)]. DOI 10.14341/omet12457.

Информация о вкладе авторов

Лагутина С. Н. участвовала в разработке концепции статьи, написании и редактировании текста, подготовила окончательную версию текста.

Зуйкова А. А. предложила направление исследования и концепцию статьи, сгруппировала имеющиеся мировые и отечественные данные, участвовала в написании окончательной версии, отредактировала и одобрила ее.

Сведения об авторах

Лагутина Светлана Николаевна, ординатор кафедры поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3730-5265.

E-mail: svlagutina97@mail.ru.

Зуйкова Анна Александровна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5378-4959.

E-mail: zuykova-terapia23@vrmgmu.ru.

Author contribution information

Lagutina S.N. contributed to the development of article concept, writing and revising the text of the manuscript, and preparing the final version of the manuscript for publication.

Zuykova A.A. proposed the area of research and the concept of the article, analyzed the available national and international data, contributed to writing the final version of the manuscript, edited it, and approved the manuscript for publication.

Information about the authors

Svetlana N. Lagutina, Resident Physician, Department of Polyclinic Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. ORCID 0000-0003-3730-5265.

E-mail: svlagutina97@mail.ru.

Anna A. Zuykova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. ORCID 0000-0002-5378-4959.

E-mail: zuykova-terapia23@vrmgmu.ru.

☰ **Svetlana N. Lagutina**, e-mail: svlagutina97@mail.ru.

Received July 18, 2022

☰ **Лагутина Светлана Николаевна**, e-mail: svlagutina97@mail.ru.

Поступила 18.07.2022