



Особенности метаболической активности кишечной микробиоты у детей с ожирением

Болотова Н.В., Чередникова К.А., Филина Н.Ю., Компаниец О.В., Белоусова М.С., Суханов М.А.

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, (ул. Большая Казачья, 112, г. Саратов, 410012, Россия)

Для цитирования: Болотова Н.В., Чередникова К.А., Филина Н.Ю., Компаниец О.В., Белоусова М.С., Суханов М.А. Особенности метаболической активности кишечной микробиоты у детей с ожирением. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;221(1): 13–20. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-13-20

✉ Для переписки:

Болотова

Нина Викторовна

kafedranv@mail.ru

Болотова Нина Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии

Чередникова Ксения Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии

Филина Наталья Юрьева, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии

Компаниец Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии

Белоусова Маргарита Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии

Суханова Мария А., студентка 5 курса педиатрического факультета

Резюме

Цель: оценить количественные и качественные особенности метаболической активности кишечной микробиоты у пациентов с ожирением.

Материалы и методы: проведено комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование 60 детей, в возрасте 12–16 лет. Основная группа (n=30) — пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением, группа сравнения (n=30) — подростки с нормальной массой тела. Оценка метаболической активности кишечной микробиоты проводилась методом газожидкостной хроматографии фекального образца с определением относительных и абсолютных значений короткоцепочечных жирных кислот (КЖК).

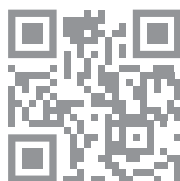
Результаты: У всех пациентов с ожирением отмечено снижение концентрации КЖК по сравнению с группой сравнения, что указывало на снижения метаболической активности облигатной молочнокислой флоры и преобладание фракции непротеолитических анаэробных микроорганизмов. При оценке взаимосвязи между показателями липидного спектра и отдельными КЖК и их индексами были получены многочисленные положительные связи умеренной силы, что косвенно может указывать на прогрессирование дисбаланса аэробов и анаэробов микробиома кишечника при увеличении степени метаболических нарушений у пациентов с ожирением.

Заключение: выявленные качественные и количественные нарушения кишечной микробиоты у детей с ожирением ассоциированы с развитием инсулинорезистентности и являются отражением метаболической эндотоксинемии, связанной с поддержанием хронического вялотекущего воспаления у детей с избытком массы тела.

Ключевые слова: ожирение, кишечная микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: XSLMVQ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-13-20>

Features of the metabolic activity of the intestinal microbiota in children with obesity

N.V. Bolotova, K.A. Cherednikova, N.Yu. Filina, O.V. Kompaniets, M.S. Belousova, M.A. Sukhanova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, (112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia)

For citation: Bolotova N.V., Cherednikova K.A., Filina N.Yu., Kompaniets O.V., Belousova M.S., Sukhanova M.A. Features of the metabolic activity of the intestinal microbiota in children with obesity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;221(1): 13–20. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-13-20

✉ **Corresponding author:**

Nina V. Bolotova
kafedranv@mail.ru

Nina V. Bolotova, D.Med.Sc, Professor, professor of the department of propaedeutics of children's diseases, pediatric endocrinology and diabetology; ORCID: 0000-0002-8148-526X, Researcher ID: AAE-5111-2021, Scopus Author ID: 6602145302

Ksenia A. Cherednikova, Ph.D. Med.Sc, associate professor of the department of propaedeutics of children's diseases, pediatric endocrinology and diabetology; ORCID: 0000-0001-8119-0405, Researcher ID: AAE-4368-2021, Scopus Author ID: 57204724055

Natalya Yu. Filina, D.Med.Sc, assistant professor, head of the department of propaedeutics of childhood diseases, pediatric endocrinology and diabetology; ORCID: 0000-0002-1613-4156, Researcher ID: AAE-4644-2021, Scopus Author ID: 34879699100

Olga V. Kompaniets, Ph.D. Med.Sc, associate professor of the department of propaedeutics of children's diseases, pediatric endocrinology and diabetology; ORCID: 0000-0001-9278-7346, Researcher ID: AAE-4519-2021

Margarita S. Belousova, assistant of the department of propaedeutics of children's diseases, pediatric endocrinology and diabetology; ORCID: 0000-0002-8979-5131, Researcher ID: AAE-4385-2021, Scopus Author ID: 1612465353513

Maria A. Sukhanova, 5th year student of the Pediatric Faculty; ORCID: 0009-0007-5550-7297

Summary

Purpose: to evaluate the quantitative and qualitative features of the metabolic activity of the intestinal microbiota in patients with obesity.

Materials and methods: a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination of 60 children aged 12–16 years was carried out. The main group (n=30) — patients with exogenous constitutional obesity, the comparison group (n=30) — adolescents with normal body weight. The metabolic activity of the intestinal microbiota was assessed by gas-liquid chromatography of a fecal sample with the determination of the relative and absolute values of short-chain fatty acids (SCFAs).

Results: All patients with obesity showed a decrease in the concentration of SCFA compared with the comparison group, which indicated a decrease in the metabolic activity of the obligate lactic acid flora and the predominance of the fraction of non-proteolytic anaerobic microorganisms. When assessing the relationship between the lipid spectrum and individual SCFAs and their indices, numerous positive relationships of moderate strength were obtained, which indirectly may indicate the progression of the imbalance of aerobes and anaerobes of the intestinal microbiome with an increase in the degree of metabolic disorders in obese patients.

Conclusion: The identified qualitative and quantitative disorders of the intestinal microbiota in obese children are associated with the development of insulin resistance and are a reflection of metabolic endotoxemia associated with the maintenance of chronic sluggish inflammation in overweight children.

Keywords: obesity, intestinal microbiota, short chain fatty acids

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Ожирение у детей и подростков является одной из актуальных медико-социальных проблем современного здравоохранения [1]. Ожирение — это группа наследственных и приобретенных заболеваний, обусловленных избыточным содержанием в организме жировой ткани. Патологическое накопление жировой ткани сопровождается метаболическими расстройствами и приводит к развитию коморбидной патологии — нарушению углеводного

обмена, что проявляется инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа, дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени, артериальной гипертензии, патологии половой системы, желудочно-кишечного тракта. Чаще всего у детей встречается конституционально-экзогенное или простое ожирение, обусловленное наследственной предрасположенностью, избыточным поступлением калорий при дефиците физической активности.

Однако, множество факторов: генетических, нейроэндокринных, социальных факторов принимают участие в патогенезе ожирения [2].

В последние годы в специальной литературе активно обсуждается проблема качественного и/или количественного изменения кишечной микробиоты как одной из причин развития ожирения у детей [3]. По современным представлениям, система «макроорганизм — микрофлора» представляет собой сложный двусторонний обмен метаболитами, к которым относятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) и их соли, реализующийся путем дистанционных и контактных взаимодействий. КЖК являются конечным продуктом расщепления белков, жиров и углеводов ферментами микроорганизмов кишечной трубки. Так как КЖК преимущественно вырабатываются анаэробными микроорганизмами, изменение их спектра можно рассматривать в качестве биохимического маркера нарушения гомеостаза микробиоты кишечника. Основной пул КЖК представлен неразветвленными КЖК, образованными в результате анаэробного брожения углеводов, к ним относятся уксусная, пропионовая и масляная кислоты. КЖК с разветвленной цепью — изомасляная и изовалериановая — являются продуктом ферментации белков и из производных [4].

Основная функция КЖК кишечной микробиоты — это поддержание целостности кишечного эпителиального барьера и уменьшение бактериальной транслокации, что, как следствие, способствует предотвращению развития каскада местных и системных воспалительных реакций.

Материалы и методы

Проведено одномоментное, одноцентровое, рандомизированное исследование, включающее комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование 60 детей, в возрасте от 12 до 16 лет. В основную группу (n=30) вошли подростки обоих полов с избыточной массой тела. Критерии включения в основную группу — пациенты с экзогенно-конституциональным типом ожирения с SDS ИМТ +2,0 и выше, с отсутствием тяжелых сопутствующих заболеваний, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта. В группу сравнения (n=30) вошли подростки с нормальными массовыми показателями для данного возраста и пола с отсутствием клинически значимой патологии со стороны пищеварительной системы.

Все пациенты (с 15 лет) или их законные представители подписывали письменное информированное согласие для участия в исследовании. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по контролю над исследовательскими работами с участием человека (протокол № 7 от 01.02.2022 г). Исследование проведено на базе ФГБОУ ВО Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского Минздрава РФ на кафедре профилактики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии в период с 2022 по 2023 гг.

В ходе обследования у всех пациентов были оценены показатели физического развития с помощью

Важную роль КЖК играют в поддержании кишечного глюконеогенеза — процесса синтеза глюкозы эпителиальными клетками кишечника. Образующаяся в процессе глюкоза через кишечную стенку всасывается в систему портальной вены печени и приводит к активации перипортальных нервных сплетений, чувствительных к повышению гликемии. Последние одновременно передают нервный импульс в головной мозг для активации центра насыщения и в печень — для замедления процесса глюконеогенеза. Таким образом, КЖК принимают непосредственное участие не только в обмене веществ, но и участвуют в процессах центральной регуляции аппетита [5].

Ряд КЖК способны связываться с рецепторами GPR41 (К-клетки) и GPR43 (адипоциты, L-клетки). Это приводит к активации внутриклеточных процессов, приводящих к синтезу гормонов, играющих важную роль в поддержании углеводного и жирового обменов [6].

Таким образом, качественные и количественные изменения кишечного микробиома и его метаболитов способны приводить к каскаду нейроэндокринных нарушений, поддержанию вялотекущего хронического воспаления (метаболическая эндотоксемия), что обуславливает актуальность поиска патогенетических детерминант между ожирением и микробиотой кишечника [7].

Цель: оценить количественные и качественные особенности метаболической активности кишечной микробиоты у пациентов с ожирением.

программы «Auxology» (Munich Auxology Project, Kromeyer-Hauschild et al., 2001) проведен индивидуальный расчет ауксологических характеристик пациента: коэффициент стандартного отклонения (SDS роста) для данного хронологического возраста и пола, показатель индекса массы тела (ИМТ) и SDS ИМТ. Половое развитие пациентов оценивалось по шкале Таннера (1968).

Лабораторная диагностика включала оценку показателей жирового обмена (уровень общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, коэффициента атерогенности) и белкового обмена (общий белок, альбумины, креатинин). Исследование проводилось ферментативным методом с использованием реактивов «Новохол» (Россия) на автоанализаторе «FP-901» (Финляндия). Углеводный обмен пациентов был оценен по уровню тощаковой глюкозы с помощью биохимического анализатора StatFax 1904 Plus, Awareness Technology (США). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) сыворотки крови определялся натощак методом иммунохемилюминесценции на аппарате IMMULITE 2000 XPI («Siemens», Германия). Значения уровня ИРИ сравнивались с нормальными показателями в зависимости от возраста (Cederholm J., Wibell L., 1990). Чувствительность периферических тканей к инсулину оценивалась с помощью

гометостатической модели НОМА. Всем пациентам основной группы с целью исключения нарушений углеводного обмена проведен стандартный пероральный нагрузочный глюкозо-толерантный тест с оценкой уровня глюкозы крови на нулевой и сто двадцатой минутах крови после приема раствора глюкозы из расчета 1,75 гр на кг массы тела, но не более 75 гр.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на аппарате «COMBISON-320 S» (Германия) с использованием трансабдоминального датчика (частота 5 МГц). К эхографическим проявлениям неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) относились следующие параметры: гепатомегалия, повышение эхогенности паренхимы печени (относительно почки) и ослабление сосудистого рисунка (Чистова Л.В. и соавт., 2010).

Определение метаболической активности кишечной микробиоты проводилось методом газожидкостной хроматографии фекального образца с определением относительных и абсолютных значений короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). Использовалась медицинская технология «Способ определения короткоцепочечных жирных кислот (фракции C2–C6 с изомерами) в различных

биологических субстратах методом газожидкостной хроматографии» (№ рег. удостоверения ФС-2006/030-у от 17.03.2006 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ).

Статистическая обработка данных была проведена при помощи пакетов программ XL Statistics version 7.0 (RodneyCarr, Австралия, 1998) и MicrosoftExel, 2010. Размер выборки заранее не рассчитывался.). Проведена проверка нормально-сти признаков и их соответствие гауссову распределению по критериям Шапиро-Уилка и χ^2 . В связи с тем, что большая часть изучаемых показателей не имела нормального распределения, все данные были представлены в виде медианы (Me) с указанием величин 1-го и 3-го квартилей ([Q1; Q3]), соответствующих 25 и 75 перцентиллям. Использовались методы непараметрической статистики с учетом характера распределения вариантов. Для оценки наличия статистически значимых отличий между количественными признаками двух независимых групп использовался критерий Манна — Уитни. Корреляционный анализ показателей проведен с использованием коэффициента Спирмена (r).

Результаты исследования

При оценке клинических данных пациенты обеих обследуемых групп были однородны и сопоставимы по половозрастной характеристике, а также по стадиям полового развития, что наглядно продемонстрировано в таблице 1.

Показатели роста пациентов не имели достоверных отличий, так Me SDS роста в основной группе составила +1,0 [0,59; 2,0], в группе сравнения: + 0,55 [0-,0344 1,1] (p=0,61). Значение SDS ИМТ в основной группе было достоверно выше, чем в группе сравнения: 2,4 [2,14 3,0] и 0,03[-0,7; 0,4] соответственно (p=0,027), что согласовалось с клинической картиной. При оценке физического развития пациентов основной группы ожирение 1 степени определялось у 10 (33%) подростков; ожирение 2 степени у 13 (44%) и у 7 (23%) детей выявлено ожирение 3 степени в соответствии с классификацией ВОЗ.

По результатам оценки показателей углеводного обмена уровень глюкозы крови натощак у пациентов основной группы не имел отличий от здоровых сверстников (табл. 2), на фоне проведения перорального глюкозо-толерантного теста также отклонений не отмечено. Однако, несмотря на нормальные показатели уровня глюкозы,

у 13 (44%) пациентов основной группы выявлено выраженное увеличение секреции ИРИ и высокие показатели индекса НОМА, что указывало на формирование гиперинсулинемии и инсулинорезистентности как предикторов формирования метаболического синдрома у данной категории больных.

При оценке показателей липидного профиля у пациентов основной группы выявлен достоверно высокий уровень холестерина и ЛПНП (p=0,05) по сравнению со значениями группы сравнения (табл. 2), при этом у 3 (10%) детей с ожирением отмечалась гиперхолестеринемия и у 8 (27%) дислипидемия как проявления нарушения жирового обмена (табл. 2).

Показатели общего белка и его фракций статистически значимых отличий в обеих группах пациентов не имели. Однако, отмечено достоверное повышение уровня печеночных трансаминаз (p=0,05) в группе пациентов с ожирением, что в совокупности с выявленными нарушениями липидного спектра, указывало на повышение риска развития жирового гепатоза печени у пациентов основной группы (табл. 2).

По данным УЗИ органов брюшной полости у 27 (90%) пациентов основной группы и у 12 (40%)

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп, Me [Q1; Q3]

Исследуемый показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
Возраст пациентов	13 [12,75; 14]	13 [12,25; 15]
Соотношение полов мальчики/девоочки (%/%)	63/37	56/43
Стадия пубертата по шкале Таннера (абс./отн.)		
1	17 (5)	10 (3)
2	23 (7)	23 (7)
3	23 (7)	17 (5)
4	20 (6)	37 (11)
5	17 (5)	13 (4)

Таблица 2.

Характеристика биохимических и гормональных показателей метаболического статуса пациентов исследуемых групп, Ме [Q1; Q3]

	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	P
Глюкоза, ммоль/л	4,99 [4,5; 5,1]	4,9 [4,6; 5,2]	0,69
ИРИ, мЕ/мл	15,7 [9,1; 20,2]	2,85 [1,94 3,7]	0,05
Индекс НОМА	3,3 [2,8; 5,9]	2,0 [1,7; 2,0]	0,05
Холестерин, ммоль/л	5,12 [4,43; 5,39]	3,98 [3,6; 4,6]	0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,73 [2,5; 3,31]	2,15 [2,4; 3,03]	0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,29 [1,19; 1,8]	1,26 [1,23; 1,3]	0,89
ТГ, ммоль/л	1,7 [0,9; 1,8]	1,1 [0,73; 1,4]	0,92
КА	2,28 [2,0; 2,95]	2,3 [1,9; 2,4]	0,84
Общий белок, г/л	76,6 [75,4; 78,4]	73,8 [71; 77,1]	0,109
Альбумины, г/л	46,4 [42,8; 54,7]	47,9 [45,1; 53,8]	0,14
Креатинин, кмоль/л	70 [62; 81]	73 [57; 76]	0,25
АЛТ, ЕД/л	24,2 [15,8; 34,7]	11,4 [9,4; 13,9]	0,05
АСТ, ЕД/л	25,4 [20,3; 31,3]	19,2 [18,2; 22,4]	0,05

P — достоверность различий между основной группой (n=30) и группой сравнения (n=30) по критерию Манна — Уитни;

подростков с нормальной массой тела отмечены УЗ-признаки дискинезии желчевыводящих путей. У 24 (80%) пациентов основной группы выявлены реактивные изменения поджелудочной железы, в группе сравнения подобное нарушение выявлено в 20% (6) случаев. УЗ-признаки НЖБП встречались у 23% (7) детей с ожирением, в группе сравнения подобных нарушений выявлено не было. При этом в каждой группе пациентов отсутствовали активные жалобы (боль в животе, тошнота, горечь во рту, нарушение кратности стула), указывающие на патологию со стороны желудочно-кишечного тракта, что указывало на отсутствие клинически выраженной активности воспалительного процесса органов желудочно-кишечного тракта на момент обследования.

При оценке метаболической активности кишечной микробиоты методом газожидкостной хроматографии фекального образца были отмечены выраженные изменения состава микробиоты у пациентов с избытком массы тела. Несмотря на то, что данный метод основан на установлении спектра и уровня летучих жирных кислот, продуцируемых микроорганизмами, а не на определение концентрации самих микроорганизмов в образце, изменение соотношения показателей позволяет косвенно судить об изменении соотношения аэробных и анаэробных штаммов микрофлоры кишечника, что играет важную роль в оценке состояния микробиоты.

При оценке количественного и качественного содержания основного пула короткоцепочечных летучих жирных кислот (КЖК) у пациентов

с ожирением было отмечено увеличение абсолютного ($p=0,01$) и снижение относительного ($p=0,05$) содержания уксусной кислоты, по сравнению со здоровыми сверстниками. Данное парадоксальное сочетание, вероятно, обусловлено преобладанием факультативной анаэробной флоры и появлением штаммов кишечной палочки с измененными свойствами, развивающееся на фоне снижения метаболической активности облигатной молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий).

Анализ изменения спектра метаболической активности анаэробных микроорганизмов у пациентов с ожирением показал достоверное преобладание пропионовокислого брожения С3 ($p=0,05$), что ассоциировано с повышением активности непротеолитических анаэробных популяций — пропионибактерий, облигатных и сапрофитных клостридий, фузобактерий, копрококков, эубактерий. В то же время выявленное умеренное количественное снижение масляной кислоты С4 у пациентов с ожирением ($p=0,05$) характерно для снижения штаммов аэробных бактерий, обладающих протеолитической активностью, в частности, бактероидов (табл. 3).

При оценке суммарного относительного содержания жирных кислот с разветвленной цепью: изомасляной, изовалериановой и изокапроновой кислот (Σ Изо С4+С5+С6) в кале у пациентов с ожирением было выявлено достоверное снижение указанного параметра ($p=0,05$) по сравнению с показателем здоровых сверстников, что ассоциировано

Таблица 3.

Особенности метаболической активности кишечной микробиоты пациентов исследуемых групп, Ме [Q1; Q3]

		Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	P
C2 уксусная	Абсолютн. (мг/г)	2,05 [1,71; 3,97]	0,96 [0,5; 3,3]	0,01
	Относит. (ед)	0,31 [0,27; 0,57]	0,64 [0,50; 0,65]	0,05
C3 пропионовая	Абсолютн. (мг/г)	1,08 [0,79; 4,26]	0,67 [0,2; 1,34]	0,05
	Относит. (ед)	0,43 [0,18; 0,57]	0,21 [0,19; 0,24]	0,05
C4 масляная	Абсолютн. (мг/г)	0,45 [0,28; 0,89]	0,81 [0,84; 0,97]	0,05
	Относит. (ед)	0,22 [0,17; 0,28]	0,27 [0,18; 0,38]	0,9
Σ Изо С4+С5+С6	Абсолютн. (мг/г)	0,17 [0,07; 0,21]	0,2 [0,13; 0,37]	0,93
	Относит. (ед)	0,043 [0,024; 0,069]	0,1 [0,06; 0,15]	0,05
Изо Сn/Сп		0,23 [0,17; 0,44]	0,4 [0,33; 0,6]	0,65
Σ (C2+C3+C4+C5+C6+изоС4+изоС5+изоС6)		2,3 [1,3; 4,8]	5,2 [4,8; 6,4]	0,01
Анаэробный индекс (C2–C4)		-0,845 [-0,97; -0,76]	-0,43 [-0,5; -0,36]	0,05

Таблица 4.
Анализ
корреляционных
взаимосвязей
показателей
липидного,
углеводного
обменов
и показателей
метаболической
активности
кишечной
микробиоты
пациентов
с ожирением

	C2 абс.	C2 отн.	C3 абс.	C3 отн.	C4 абс.	C4 отн.	Σ (изоCn)	Изо Cn/Cn	Σ общ	AI
ХЛ	0,3	0,36	0,31	0,46	0,39	0,49	0,51	-0,06	0,28	0,49
ЛПНП	0,7	0,3	-0,3	0,67	0,61	0,16	0,65	-0,16	0,68	0,1
ЛПВП	-0,2	-0,08	-0,3	-0,17	-0,21	-0,08	0,01	0,06	-0,29	-0,01
ТГ	0,56	0,4	0,67	0,46	0,8	0,19	0,34	-0,12	0,62	0,07
ИРИ	0,46	0,1	0,58	0,47	0,7	0,49	0,57	-0,12	0,55	0,25
Инд. НОМА	0,37	0,07	0,5	0,38	0,62	0,45	0,39	-0,1	0,45	0,25
Примечание: Приведены коэффициенты корреляции Спирмена [r], коэффициенты, значимые на уровне p<0,05, выделены полужирным шрифтом.										

со снижением протеолитической активности кишечной микрофлоры (табл. 3).

Показатель изо Cn/Cn в группе пациентов с ожирением не имел достоверных отличий от показателя здоровых сверстников, однако наблюдалась тенденция к снижению индекса отношения суммарного содержания кислот с разветвленной цепью (изомеров) к кислотам с неразветвленной цепью, что косвенно указывало на снижение общего пула КЖК у детей с избытком массы тела (табл. 3).

О дефиците КЖК у пациентов с ожирением также указывало достоверное снижение (p=0,05) относительного показателя суммарной концентрации КЖК (Σ C2+C3+C4+C5+C6+изоC4+изоC5+изоC6) по сравнению с группой сравнения, при этом абсолютные значения статистически значимых отклонений не имели. Снижение данного показателя было связано с выявленными ранее сниженными значениями уксусной и масляной кислот, так как данные кислоты играют большую роль в формировании общего пула КЖК (табл. 3).

С целью количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника был рассчитан анаэробный индекс — отношение суммы концентраций восстановленных кислот к менее восстановленным: (C пропионовая+C масляная)/C уксусная). У пациентов с ожирением данный индекс был смещен в сторону резко отрицательных значений (-0,845) по сравнению со здоровыми сверстниками, что указывало на наличие дисбаланса в соотношении аэробных и анаэробных представителей микрофлоры кишечника с преобладанием факультативных анаэробов (табл. 3).

Таким образом, при исследовании абсолютно-го и относительного содержания КЖК в фекальном образце у пациентов с ожирением выявлено

отклонение концентраций как отдельных КЖК, так и их суммарных показателей, что свидетельствует о нарушении количественного и качественного состава облигатной микрофлоры кишечника. Анализ метаболической активности кишечной микробиоты косвенно может указывать на выраженное снижение активности облигатной молочно-кислой микрофлоры (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*), а также свидетельствует об увеличении фракции непотеолитических микроорганизмов (повышение *Firmicutes*) на фоне снижения протеолитических *Bacteroidetes*.

Для выявления взаимосвязи полученных отклонений микробиоценоза кишечника и степени метаболических нарушений у пациентов с ожирением был проведен корреляционный анализ (табл. 4).

В ходе анализа корреляционной матрицы были получены многочисленные положительные связи умеренной силы между показателями липидного обмена, в частности уровнем холестерина, ЛПНП и ТГ и отдельными КЖК и их индексами, что косвенно может указывать на прогрессирование дисбаланса аэробов и анаэробов микробиома кишечника при увеличении степени метаболических нарушений у пациентов с ожирением. Аналогичная тенденция наблюдалась и при анализе корреляционных взаимоотношений с показателями углеводного обмена: получены прямые связи умеренной силы между уровнем ИРИ и абсолютной концентрацией C3 (r=0,58; p=0,05), C4 (r=0,7; p=0,05) и Σ (изоCn) (r=0,57; p=0,05), а также положительная умеренная связь между показателем индекса НОМА, C3 (r=0,5; p=0,05) и C4 (r=0,62; p=0,05), что свидетельствует о наличии прямо пропорциональной зависимости между степенью нарушений углеводного обмена и отклонений в метаболической активности кишечной микробиоты (табл. 4).

Обсуждение

В настоящее время известно, что КЖК микробиоты кишечника выполняют важную функцию мессенджеров между микро- и макроорганизмом, участвуют в иммунных реакциях, влияют на моторику кишечника, тонус сосудов, течение системных воспалительных реакций, однако, существует мало работ, описывающих метаболические нарушения по пулу продуцируемых КЖК [8].

В исследованиях R. Barczyńska и соавторов (2018) было выявлено, что у детей с ожирением, по сравнению со здоровыми сверстниками, отмечается умеренное снижение КЖК в фекальном образце с преобладанием штаммов *Firmicutes* [9].

В нашем исследовании так же было отмечено достоверное снижение относительного (p=0,05) содержания уксусной кислоты C2 и снижение абсолютного содержания масляной кислоты C4 (p=0,05) у пациентов с ожирением. Изменение данного состава ассоциировано со снижением метаболической активности молочнокислых микроорганизмов, что согласуется с литературными данными [7].

В работе Schwartz A. и соавторов (2010) при исследовании уровней КЖК у 98 молодых взрослых с избытком массы тела отмечено увеличения доли пропионовой кислоты (на 41%) и снижение уровня

уксусной кислоты (на 18%), что свидетельствовало об увеличении способности микробиоты к извлечению энергии из химуса [10]. В нашем исследовании также отмечено достоверное увеличение показателя пропионовокислого брожения C3 ($p=0,05$), что связано с повышением активности непротеолитических анаэробных микроорганизмов.

По результатам исследования Cotillard A. и соавторов (2013), у подростков с ожирением при оценке микробиоты кишечника было отмечено выраженное снижение микробного разнообразия, по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела. Микробиота, ассоциированная с ожирением, характеризовалась выраженным снижением Bacteroidetes и компенсаторным расширением типа Firmicutes [11], что согласовалось с результатами, полученными в ходе нашего исследования.

Заключение

У детей и подростков с ожирением выявлены качественные и количественные нарушения кишечной микробиоты. Отмечено уменьшение ферментативной активности облигатной молочно-кислой флоры (Bifidobacterium, Lactobacillus), снижение доли Bacteroidetes с компенсаторным доминированием факультативных анаэробов рода Firmicutes, что ассоциировано с развитием инсулинорезистентности. В метаболическом профиле кишечной микробиоты пациентов с ожирением отмечено снижение относительных показателей уксусной и масляной кислот, а также увеличение пропионовой кислоты, что является отражением метаболической эндотоксинемии и связано с поддержанием хронического вялотекущего воспаления у детей с избытком массы тела.

Выявленные отклонения требуют дальнейших исследований с целью разработки новых научно-

В работах Vanweert F. соавторов (2022) описана существенная взаимосвязь между катаболизмом аминокислот с разветвленной цепью и метаболическими нарушениями при инсулинорезистентности и диабете 2 типа. В данных исследованиях показано существенное повышение доли КЖК с разветвленной цепью (Σ Изо C4+C5+C6) у взрослых пациентов с резистентностью к инсулину и сахарным диабетом 2 типа [12]. В нашем исследовании, несмотря на то, что показатель КЖК с разветвленной цепью не имел достоверных отличий от показателя здоровых сверстников, выявлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем ИРИ и показателем Σ Изо C4+C5+C6. Данное наблюдение указывает на взаимосвязь между степенью инсулинорезистентности и увеличением доли КЖК с разветвленной цепью, что согласуется с литературными данными.

обоснованных подходов, направленных на коррекцию дисбаланса кишечной микробиоты и ее метаболитов с целью снижения избыточной массы тела и ожирения у детей.

Конфликт интересов: исследование выполнено в рамках внутривузовского гранта ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России № SSMU-2022-006 «Разработка программ персонализированного лечения детей с ожирением».

Conflict of interest: the study was carried out within the framework of an intra-university grant from the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Sunday State Medical University named after. IN AND. Razumovsky" of the Ministry of Health of Russia No. SSMU-2022-006 «Development of personalized treatment programs for children with obesity».

Литература | References

1. Bokova T.A., Lukina E.V. Functional states and characteristics of intestine microbiocenose in children with metabolic syndrome. *Lechaschi Vrach.* 2012;(10). (in Russ.)
Бокова Т.А., Лукина Е.В. Функциональное состояние и особенности микробиоценоза кишечника у детей с метаболическим синдромом. *Лечащий врач.* — 2012. — №10.
2. Isaeva A.P., Gapparova K.V., Chekhonina Y.G., Lapik I.A. [Characteristics of free fatty acid metabolism in pathogenesis of obesity: current view]. *Vopr Pitani.* 2018;87(1):18-27. (in Russ.) doi: 10.24411/0042-8833-2018-10002.
Исаева А.П., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., Лапик И.А. Свободные жирные кислоты и ожирение: состояние проблемы. *Вопросы питания.* 2018;87(1):18-27. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10002.
3. Green M., Arora K., Prakash S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2890. doi: 10.3390/ijms21082890.
4. Tlyustangelova R.K., Dolinnyy S.V., Pshenichnaya N.Yu. The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes. *RMJ.* 2019;10:31-35. (in Russ.)
Тлюстангелова Р.К., Долинный С.В., Пшеничная Н.Ю. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов. *Русский медицинский журнал.* 2019;27(10):31-35. EDN: NECFJC.
5. Demidova T.Y., Lobanova K.G., Oynotkinova O.S. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and metabolism.* 2020;17(3):299-306. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12457.
Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм.* 2020;17(3):299-306. doi: 10.14341/omet12457.
6. 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(10):1127-1137. doi: 10.1017/S0007114520000380.
7. Kurmangulov A.A., Dorodnina E.F., Isakova D.N. Functional activity of intestinal microbiota with metabolic syndrome. *Obesity and metabolism.* 2016;13(1):16-19. (In Russ.) doi: 10.14341/omet2016116-19.
Курмангулов А.А., Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме. *Ожирение и метаболизм.* 2016;13(1):16-19. doi: 10.14341/omet2016116-19.

8. Volkova N.I., Ganenko L.A., Golovin S.N., Beresniak E.A. The role of gut microbiota in the development of obesity and its metabolic profile (PART 1). *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.1):141-144. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2019.14071.
Волкова Н.И., Ганенко Л.А., Головин С.Н., Березняк Е.А. Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения и его метаболического профиля (часть I). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;14(1.1):141-144. doi: 10.14300/mnnc.2019.14071.
9. Barczyńska R., Litwin M., Sliżewska K., Szalecki M., Berdowska A., Bandurska K. et al. Bacterial microbiota and fatty acids in the faeces of overweight and obese children. *Pol. J. Microbiol*, 2018;67(3):339–345. doi: 10.21307/pjm-2018-041.
10. Schwartz A., Taras D., Schafer K., Schwartz A., Beijer S. [et al.]. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*. 2010;18(1):190-195. doi: 10.1038/oby.2009.167.
11. Cotillard A., Kennedy S.P., Kong L.C. et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 2013;500:585-588. doi: 10.1038/nature12480
12. Vanweert F., Schrauwen P., Phielix E. Role of branched-chain amino acid metabolism in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes-related metabolic disturbances BCAA metabolism in type 2 diabetes. *Nutr Diabetes*, 2022;5(12-1):35. doi: 10.1038/s41387-022-00213-3.