

СОСТАВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ОТНОСИТЕЛЬНО ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ С ОЖИРЕНИЕМ

Каштанова Д. А.¹, Ткачева О. Н.¹, Котовская Ю. В.¹, Попенко А. С.², Тяхт А. В.², Алексеев Д. Г.², Бойцов С. А.³

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр (Москва, Россия)

² ФГАОУ ВО Московский физико-технический институт, (Долгопрудный, Московская область, Российская Федерация)

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

THE COMPOSITION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA FROM HEALTHY RESIDENTS OF MOSCOW AND MOSCOW REGION WITH OBESITY

Kashtanova D. A.¹, Tkacheva O. N.¹, Kotowska Yu. V.¹, Popenko A. C.², Tyakht A. V.², Alekseev D. G.², Boytsov S. A.³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University. Russian Clinical Research Center for Gerontology (Moscow, Russia)

² Moscow institute of physics and technology (Dolgoprudny, Moscow Region, Russia)

³ "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Для цитирования: Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Попенко А. С., Тяхт А. В., Алексеев Д. Г., Бойцов С. А. Состав микробиоты кишечника у относительно здоровых жителей Москвы и Московской области с ожирением. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6): 29–35.

For citation: Kashtanova D. A., Tkacheva O. N., Kotowska Yu. V., Popenko A. C., Tyakht A. V., Alekseev D. G., Boytsov S. A. The composition of the intestinal microbiota from healthy residents of Moscow and Moscow region with obesity. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;154(6): 29–35.

Каштанова Дарья Андреевна – к.м.н., ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр
Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр
Котовская Юлия Викторовна – д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр
Попенко Анна Сергеевна – к.б.н., ФГАОУ ВО Московский физико-технический институт
Тяхт Александр Викторович – к.б.н., ФГАОУ ВО Московский физико-технический институт
Алексеев Дмитрий Глебович – к.б.н., ФГАОУ ВО Московский физико-технический институт
Бойцов Сергей Анатольевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Kashtanova Daria Andreevna — laboratory of aging biology and bioinformatics
Tkacheva Olga Nikolaevna — MD, PhD, Professor, Director of the Russian Clinical Research Center for Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University
Kotovskaya Yuliya Viktorovna — MD, PhD, Professor, Deputy director
Popenko Anna Sergeevna PhD, scientific worker, Complex biological systems lab
Tyakht Alexander Victorovich — PhD, scientific worker, Complex biological systems lab
Alexeev Dmitry Glebovich, PhD — Head of Complex biological systems lab
Boytsov Sergey Anatolyevic — MD, PhD, professor, Corresponding Member of RAS, director of the National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

Резюме

Цель исследования — изучить взаимосвязь состава микробиоты кишечника с индексом массы тела и абдоминальным ожирением у лиц без клинических проявлений хронических заболеваний.

Материалы и методы. В исследование были включены 92 жителя Москвы и Московской области, мужчин и женщин в возрасте от 25 до 76 лет без клинических проявлений хронических неинфекционных заболеваний, не получающие медикаментозной терапии, но с возможным наличием кардиоваскулярных факторов риска, в том числе ожирения. Все участники прошли тщательное предварительное обследование, включавшее физический осмотр, клинический и биохимический анализы крови, электрокардиографию, тредмил-тест, оценку наличия факторов сердечно-сосудистого риска, а также секвенирование переменных участков V3-V4 гена 16S рРНК микробиоты кишечника и анализ питания.

Результаты. В ходе исследования было обнаружено, что в исследуемой когорте лиц условно-патогенные бактерии родов *Serratia* и *Prevotella* были в большей степени представлены в образцах доноров у пациентов с избыточной массой тела и/или абдоминальным ожирением. Амилолитические бактерии рода *Oscillospira* в меньшей степени представлены у лиц с абдоминальным ожирением. Пробиотические бактерии рода *Bifidobacterium*, производящие КЦЖК были существенно в меньшей степени представлены у лиц, потребляющих много холестерина или этанола.

Закключение. Дисбаланс микробиоты кишечника с повышением уровня условно-патогенных бактерий и снижением строго анаэробных амилотических бактерий ассоциирован с наличием ожирения.

Ключевые слова: микробиота кишечника, ожирение.

Summary

Purpose of the study. To study the association between the gut microbiota composition and body mass index and abdominal obesity in participants without clinical chronic diseases.

Materials and methods. The study included 92 residents from Moscow and the Moscow region, men and women aged 25 to 76 years without clinical chronic non-communicable diseases are not receiving medication, but with the possible presence of cardiovascular risk factors, including obesity. All participants underwent a thorough preliminary examination, including physical examination, clinical and biochemical blood tests, electrocardiography, treadmill test, evaluation of the presence of the cardiovascular risk factors, as well as the sequencing of the variable regions of the V3-V4 16S rRNA gene of the gut microbiota and diet analysis.

Results. The study revealed that opportunistic bacteria of the genera *Serratia* and *Prevotella* were largely represented in overweight patients and / or patients with abdominal obesity. Amyolytic bacteria of the genus *Oscillospira* were less represented in individuals with abdominal obesity. Probiotic bacteria of the genus *Bifidobacterium* producing SCFA were significantly less represented in people who consumed a lot of cholesterol or ethanol.

Conclusion. Gut microbiota imbalance with an increase in opportunistic bacteria level and a decrease in strictly anaerobic amyolytic bacteria is associated with obesity.

Key words: gut microbiota, obesity.

Введение

Значение такого фактора риска, как ожирение, существенно возросло за последние десятилетия. Недаром его называют «болезнью болезней», ожирение ассоциировано со множеством заболеваний, в том числе и с ишемической болезнью сердца, нарушениями мозгового кровообращения и другими патологиями. Между ожирением и микробиотой существует очевидная связь – это питание. Мы не только питаемся сами, но и «кормим» своих обитателей. Ведь именно они переваривают многие компоненты пищи. Как было неоднократно доказано, изменение диеты ведет не только к изменению веса, но и к сдвигам в составе кишечной микробиоты, изменению метаболического профиля. Определение паттернов и механизмов этой взаимосвязи представляется достаточно актуальным.

Широко изучается феномен у модельных животных. Изменение диеты мышей на высоко жировую приводит уменьшению в кишечнике количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и увеличению числа оппортунистических патогенов, повышению уровня липополисахарида, развитию системного вялотекущего воспаления и ожирения. А введение в рацион пребиотиков ведет к росту молочнокислых бактерий, снижению уровней маркеров воспаления [1; 2]. Стерильные мыши, независимо от образа питания, имеют меньшую массу тела и меньшую жировую прослойку нежели «дикие» мыши, для поддержания которой им требуется значительно больше еды [3]. Пересадка кала от диких мышей стерильным восстанавливает нормальную массу тела последних [4]. Таким образом, в отсутствии

бактерий восполнение энергетических запасов значительно снижается. В то же время пересадка стерильным мышам кишечной микробиоты от мышей с ожирением ведет к стремительному избыточному набору массы тела у мышей-реципиентов [5].

При сравнении микробиоты кишечника людей с нормальной массой тела и с ожирением было выявлено, что уровень *Bacteroidetes* у людей с ожирением существенно ниже, но больше число бактерий филума *Firmicutes* [6]. В еще одной работе были подтверждены эти данные, и также было обнаружено, что разнообразие кишечной микробиоты значительно ниже у лиц с ожирением [7]. Однако есть и противоположные выводы, сделанные, например, в работе Schwartz и соавт. [8], а также и работы, где не было обнаружено достоверных различий в микробиоте кишечника у людей с избыточной и нормальной массой тела [9]. В развитии ожирения играют роль и КЦЖК. Они стимулируют синтез лептина адипоцитами, за счет этого масса тела у мышей снижается [10]. Масса тела у мышей с избыточной экспрессией GPR43 сохраняется в пределах нормы даже на диете с высоким содержанием жира, а мыши с недостатком этих рецепторов к КЦЖК склонны к ожирению при нормальном питании. Активация GPR43 достоверно связана с липолизом и нормализацией углеводного обмена [11]. Использование пребиотиков и пробиотиков оказалось эффективным в снижении веса. Так, пребиотики группы лептина повышают число представителей родов *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii*, снижают уровень

липополисахарида и подавляют системное вялотекущее воспаление у пациентов с ожирением [12]. Применение фруктоолигосахаридов повышает уровень глюкагон-подобного пептида-1, снижающего аппетит. Употребление *Lactobacillus gasseri* также ведет к снижению массы тела, уменьшению висцеральной жировой массы [13]. Таким образом,

коррекция состава кишечной микробиоты может стать механизмом для нормализации массы тела, терапии и профилактики ожирения.

Цель: изучить взаимосвязь состава микробиоты кишечника с индексом массы тела и абдоминальным ожирением у лиц без клинических проявлений хронических заболеваний.

Материалы и методы

В одномоментное исследование были включены пациенты без клинических проявлений сердечно-сосудистых и других хронических

заболеваний в возрасте старше 25 лет, прошедшие амбулаторное обследование в ФГБУ «ГНИЦПМ» в 2013–2014 гг.

Критерии включения

Мужчины и женщины в возрасте старше 25 лет без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (но с возможным наличием факторов кардиоваскулярного риска) и других хронических

неинфекционных заболеваний, постоянно проживающие на территории Москвы и Московской области не менее 4 лет и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

Клинические проявления атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда; церебро-васкулярная болезнь, включая острое нарушение мозгового кровообращения; перемежающаяся хромота и др.), наличие сердечно-сосудистых заболеваний, наличие клапанных пороков сердца. Регулярный прием любых препаратов (в т.ч. антибактериальных в течение последних 3 месяцев и др.), сахарного диабета 1 типа и другие специфические типы сахарного диабета (СД), тяжелые диабетические микроангиопатии, СД2 в анамнезе (кроме СД2, впервые выявленного в ходе отбора в данное исследование). Наличие хронической

печеночной и почечной недостаточности, онкологических заболеваний, беременности, период лактации, анемия средней и тяжелой степени тяжести, инфекционные заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, операции на органах брюшной полости, диагностированная лактазная непереносимость, диагностированная аллергическая реакция любого типа на пищевые продукты, трансплантация органов в анамнезе, заболевания ротовой полости, зубочелюстной системы, отказ от участия в исследовании. При выявлении критериев исключения участник выбывал из исследования на любом этапе.

Этические аспекты

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России. Протокол заседания

ЛЭК № 8 от 29 ноября 2011 г. Конфиденциальность данных пациента была обеспечена использованием кодовых идентификационных номеров, чтобы соотнести пациента с электронными базами данных.

Клиническое обследование пациентов

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование: сбор анамнеза, физический осмотр, в том числе измерение веса и роста с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение систолического и диастолического артериального давления. Участникам проводили забор крови и мочи для лабораторных анализов (клинического и биохимического). Участникам была проведена регистрация ЭКГ с помощью электрокардиографа SCHILLER CARDIOOVIT AT-10 в 12 отведениях. С целью исключения ишемии миокарда проводилась проба с физической нагрузкой (тредмил-тест по протоколу BRUCE (Intertrack, SCHILLER)). Биохимический анализ

крови включал в себя определение уровней глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия, АСТ, АЛТ, билирубина, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина высокой плотности (ХС-ЛПВП) и низкой плотности (ХС-ЛПНП), уровня тиреотропного гормона. Лица с отклонениями в анализах крови, либо по данным инструментальных обследований, считались не соответствовавшими критериям включения в исследование.

Ожирение определялось как ИМТ ≥ 30 кг/м², абдоминальное ожирение, исходя из параметров: объем талии ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин [14].

Оценка характера питания

Характер питания изучался частотным методом. Проводилась количественная оценка продуктов, употребляемых в пищу, с использованием компьютерной стандартизированной программы «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2.4 ГУ НИИ питания РАМН 2003–2006). В ходе

исследования оценивались объем потребляемых продуктов, их качественный состав, калорийность рациона, изучались уровни потребления различных видов углеводов, жиров, белков, микроэлементов, витаминов и этилового спирта (Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08).

Рисунок 1.

График многомерного шкалирования опытных образцов. Указаны рода, на которых приходится 50% представленности. Чем ближе образец к роду, тем больше содержание этого рода в данном образце



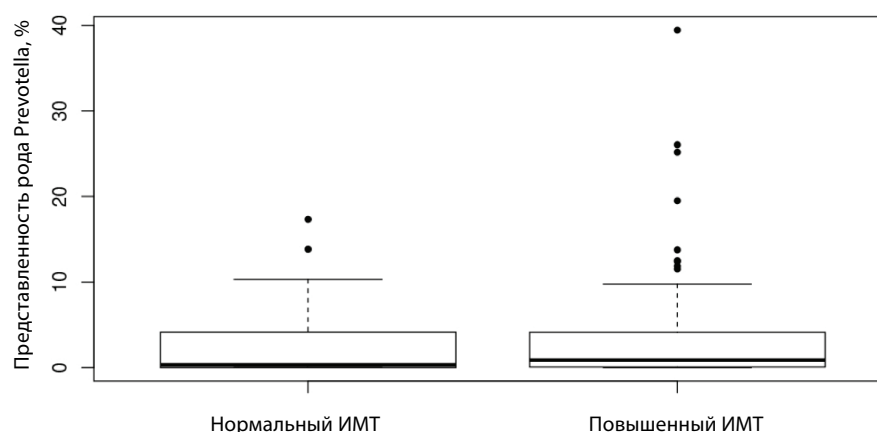
Таблица 1.

Повышение ИМТ, абдоминальное ожирение и состав микробиоты кишечника

	Размер эффекта (коэффициент наклона прямой)	Ст. ошибка	p, FDR-age-sex adj.	Род
Абдоминальное ожирение	0,486	0,116	0,0008	Prevotella
	-0,507	0,114	0,0005	Oscillospira
	1,203	0,327	0,004	Serratia
Повышение ИМТ	0,638	0,166	0,003	Serratia
	0,557	0,123	0,0003	Prevotella

Рисунок 2.

У лиц с избыточным весом больше бактерий рода *Serratia* и *Prevotella*



Оценка состояния микробиоты кишечника

Собранные у участников образцы кала, хранящиеся при температуре -20°C , были разморожены, из 2 мл образцов выделены ДНК, после выделения тотальной ДНК и подготовки библиотек для секвенирования было

выполнено секвенирование переменных участков V3-V4 гена 16S рРНК с использованием набора MiSeq Reagent Kit v2 (300 циклов) и прибора MiSeq (Illumina, США) согласно рекомендациям производителя.

	Размер эффекта	Ст. ошибка	p, FDR-age-sex adj.	Таксон
Калорийность	0,109	0,035	0,009	Bacteroidetes
Жиры	0,650	0,177	0,008	Eubacterium
	-0,156	0,044	0,004	Megasphaera
Углеводы	0,216	0,056	0,001	Bacteroidetes
	-0,001	0,0003	0,007	Blautia
Крахмал	0,002	0,0007	0,009	Bifidobacterium
Пищевые волокна	0,027	0,007	0,0005	Bacteroidetes
Холестерин	-0,002	0,0006	0,008	Bifidobacterium
Этанол	-0,052	0,014	0,006	Bifidobacterium

Таблица 2.
Характер питания и состав микробиоты кишечника

Биоинформатическая обработка

Фильтрация ридов по качеству и таксономическая классификация происходили с использованием встроенного программного комплекса QIIME [15]. Таксономический состав образцов был оценен путем классификации по базе данных 16S rPHK генов Greengenes v. 13.5 с помощью байесовского классификатора. Результатом классификации являются количества легших ридов на операционные таксономические единицы (ОТЕ), выдача

классификатора была приведена к виду матрицы образцов ОТЕ, с описанной филогенией последних.

Весь статистический анализ выполнен на языке программирования R, версия 3.1.0. Статистический анализ сравнения групп образцов был выполнен с использованием теста Манна-Уитни (поправка на множественное сравнение false discovery rate, FDR) и построение обобщенных линейных моделей [16].

Результаты

Клиническая характеристика

После проведенного предварительного обследования в исследование было включено 92 человека (среди них 26 мужчин и 66 женщин) в возрасте от 25 лет до 76 лет. Средний возраст всех участников составил 52 ± 13 лет. Доля мужчин 28% ($n = 26$), женщин – 72% ($n = 66$). Средний возраст женщин

составил 53 ± 13 лет, мужчин – 51 ± 13 лет. Избыточная масса тела отмечалась у 34 человек (37%), ожирение – у 23 человек (25%). Абдоминальное ожирение было выявлено у 53 человек (58%), среднее значение объема талии составило $98 \pm 11,5$ см у мужчин и 86 ± 15 см у женщин.

Анализ состава микробиоты кишечника

Было проведено секвенирование переменных участков V3-V4 16S rPHK генов на приборе Illumina MiSeq 92-х образцов кала. В среднем получено 102582 ± 46284 ридов на образец. В анализе в результате задействованы 102581 ± 39210 высококачественных ридов, что составило $87\% \pm 2\%$ от их изначального количества. Классифицированы из них $87,4 \pm 7,4\%$. При этом в среднем с точностью до рода было классифицировано $97,41 \pm 0,9\%$. Результаты секвенирования удовлетворяют критериям качества [17].

Самыми широко представленными оказались филумы Bacteroidetes, среднее содержание $12,7 \pm 9,86\%$, и Firmicutes, среднее содержание составило

$57,09 \pm 13,6\%$. А самым распространенным родом в изучаемой выборке стал род *Blautia*. В среднем 50% всего таксономического состава пришлось на пять родов – *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides* и *Prevotella*. Для визуального контроля возможной кластеризации образцов на группы и выявления образцов – выбросов, получившихся по техническим или иным причинам, проведено многомерное шкалирование для снижения размерности анализа и визуализации. На Рисунке 1 приведен график многомерного шкалирования для исследуемых образцов, с отображением преимущественной представленности этих родов.

Взаимосвязь состава микробиоты кишечника с ожирением

Абдоминальное ожирение было ассоциировано с повышением числа бактерий *Serratia* и *Prevotella*, и меньшим числом *Oscillospira* в составе

микробиоты кишечника (Таблица 1). ИМТ оказался выше у лиц с большей представленностью родов *Serratia* и *Prevotella* (Рисунок 2).

Взаимосвязь состава микробиоты кишечника с питанием

86-ти участникам был проведен анализ питания. Средняя калорийность питания составила 2176 ± 654 ккал. Среднее суточное потребление углеводов 209 ± 92 г; белков $76,6 \pm 22,6$ г; жиров $101,5 \pm 33$ г; пищевых волокон $8,4 \pm 3,7$ г; крахмала $109,5 \pm 68,1$ г, сахара $99,8 \pm 39,9$ мг; холестерина $228,9 \pm 120,8$ мг; медиана потребления этанола 1,5 г (межквартильный размах 4).

С особенностями диеты было найдено довольно много зависимостей. Представленность

Bifidobacterium значительно снижалась у доноров, потребляющих большое количество холестерина или этанола. С ростом количества потребляемого крахмала возрастала представленность *Bifidobacterium* и падала представленность *Blautia*. Более высокая калорийность рациона была ассоциирована с более высоким содержанием *Bacteroidetes* в микробиоте кишечника (Таблица 2).

Обсуждение

Отличительной чертой изучаемой когорты стал бактериальный состав, 50% состава пришлось на рода *Blautia*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*, тогда как обычно наиболее представленными являются *Bacteroides*, *Prevotella* или *Ruminococcus* [18], что может быть связано с достаточной клинической и эпидемиологической однородностью когорты. В исследовании были набраны участники относительно здоровые, при этом бактерий филума *Firmicutes* было существенно больше. Вероятно, картина микробиома жителей Москвы и Московской области несколько отличается от общей картины как «западного», так и «восточного» состава микробиоты.

Были обнаружены взаимосвязи ожирения с большей представленностью оппортунистических патогенов – бактерий, которые в норме присутствуют в микробиоте, однако дисбаланс в сторону увеличения их количества ведет к повышенной проницаемости кишечного эпителия, эндотоксемии за счет высвобождения липополисахарида – компонента наружной мембраны. Так, метаболиты бактерий родов *Serratia* и *Prevotella* инициируют воспаление путем активации продукции интерлейкинов, ядерного фактора NF-κB и других участников воспаления путем стимуляции протеиназ активируемых рецепторов типа 2 [19], а также могут нарушать барьерную функцию слизистой кишечной стенки, т.к. активно расщепляют олигосахариды слизистого слоя [20].

Род *Oscillospira* по результатам исследования оказался в обратной взаимосвязи с абдоминальным ожирением. Этот результат подтверждает и дополняет более раннее и более прицельное исследование Tims и соавт., проведенное у монозиготных близнецов, и показавшее сильную обратную взаимосвязь представленности *Oscillospira* с уровнем ИМТ, авторы также делают акцент на том, что бактерии этого рода расщепляют сложные углеводы, то есть свидетельствуют об относительно «здоровом» питании. Считается, что они могут расщеплять продукты ферментации белков, тем самым уменьшая их уровень в кишечнике даже при большом потреблении белковой пищи [21]. Бактериям этого вида уделяется много внимания в современном научном сообществе. Они способны продуцировать КЦЖК, в частности, бутират, таким образом, снижая уровень выраженность системного и местного воспаления. Число бактерий этого рода резко снижено у пациентов с воспалительными заболеваниями

кишечника. Считается также, что они могут оказывать некоторое протективное действие, подавляя рост бактерий *Clostridium difficile* [22].

Для коррекции состава микробиоты кишечника самым простым и очевидным способом является коррекция питания. Поэтому одной из задач исследования стало изучение в том числе взаимосвязей микробиоты кишечника с характером питания. Примечательно, при оценке количества холестерина было обнаружено, что среди пациентов, чье потребление холестерина было относительно больше, существенно ниже была представленность рода *Bifidobacterium*, что согласуется с данными литературы [23]. Кроме того, было показано, что диеты с низким содержанием холестерина способствуют росту бифидобактерий [24], а потребление пробиотиков, содержащих *Bifidobacterium*, снижают уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности в крови, оказывает противовоспалительное действие, такие добавки рассматриваются некоторыми авторами как перспективные препараты для терапии сердечно-сосудистых заболеваний [25; 26]. Высокая представленность *Bacteroidetes* отмечена и при большом потреблении целлюлозных полисахаридов – самых распространенных высокомолекулярных некрахмальных полисахаридов, содержащихся практически во всех овощах, фруктах, ягодах, грибах, бобовых и крупах, изделиях из муки из цельного зерна, отрубей и т.д. Для микроорганизмов целлюлоза является одним из субстратов, в том числе для производства КЦЖК. Другой важнейшей группой полисахаридов являются устойчивые крахмалы. Крахмалы для *Bifidobacterium* являются основным источником энергии, их они ферментируют в первую очередь, при недостаточном потреблении крахмалов количество их снижается, что было показано и в недавно опубликованных исследованиях [27; 28]. Бактерии рода *Bifidobacterium* оказались отрицательно связаны с потреблением алкоголя. В исследовании у пациентов с алкогольным психозом также обнаружили существенное снижение бактерий этого рода в сравнении со здоровыми участниками, не потребляющими алкоголь, после теми же исследователями было изучено действие пробиотиков, всего пять дней приема препаратов привели к снижению уровней ферментов печени, лактат дегидрогеназы, билирубина, гамма-глутамилтрансферазы, а также к увеличению представленности *Bifidobacterium* [29].

Заключение

Подводя итоги работы, можно заключить, что состав микробиоты кишечника ассоциирован с ожирением, а также с изменением питания. При разных видах ожирения оказалось повышено число грамотрицательных оппортунистических патогенов, способных инициировать системное вялотекущее воспаление, нарушать целостность слизистого барьера кишечника, таким образом, привнося вклад в «порочный круг» воспаления

при ожирении. С другой стороны, существенно сниженным оказалось количество строго анаэробных амилалитических бактерий. Причинно-следственные связи не были установлены, однако анализируя данные и других исследований, можно предположить, что создание пробиотиков, содержащих родственные бактерии, может стать новым инструментом в коррекции микробиоты с целью снижения массы тела.

Литература | Reference

1. Cani P.D., Neyrinck A. M., Fava F., Knauf C., Burcelin R. G., Tuohy K. M., Gibson G. R., Delzenne N. M. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia // *Diabetologia*. 2007. T. 50. № 11. – C. 2374–83.
2. Cani P.D., Amar J., Iglesias M. A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A. M., Fava F., Tuohy K. M., Chabo C., Waget A., Delmee E., Cousin B., Sulpice T., Chamontin B., Ferreres J., Tanti J. F., Gibson G. R., Casteilla L., Delzenne N. M., Alessi M. C., Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes*. 2007. T. 56. № 7. – C. 1761–72.
3. Ding S., Chi M. M., Scull B. P., Rigby R., Schwerbrock N. M., Magness S., Jobin C., Lund P. K. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse // *PLoS One*. 2010. T. 5. № 8. – C. e12191.
4. Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L. V., Koh G. Y., Nagy A., Semenkovich C. F., Gordon J. I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004. T. 101. № 44. – C. 15718–23.
5. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Mahowald M. A., Magrini V., Mardis E. R., Gordon J. I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*. 2006. T. 444. № 7122. – C. 1027–31.
6. Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature*. 2006. T. 444. № 7122. – C. 1022–3.
7. Turnbaugh P. J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B. L., Duncan A., Ley R. E., Sogin M. L., Jones W. J., Roe B. A., Affourtit J. P., Egholm M., Henrissat B., Heath A. C., Knight R., Gordon J. I. A core gut microbiome in obese and lean twins // *Nature*. 2009. T. 457. № 7228. – C. 480–4.
8. Schwiertz A., Taras D., Schafer K., Beijer S., Bos N. A., Donus C., Hardt P. D. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects // *Obesity (Silver Spring)*. 2010. T. 18. № 1. – C. 190–5.
9. Duncan S. H., Lobley G. E., Holtrop G., Ince J., Johnstone A. M., Louis P., Flint H. J. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss // *Int J Obes (Lond)*. 2008. T. 32. № 11. – C. 1720–4.
10. Xiong Y., Miyamoto N., Shibata K., Valasek M. A., Motoike T., Kedzierski R. M., Yanagisawa M. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41 // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004. T. 101. № 4. – C. 1045–50.
11. Kimura I., Ozawa K., Inoue D., Imamura T., Kimura K., Maeda T., Terasawa K., Kashiwara D., Hirano K., Tani T., Takahashi T., Miyauchi S., Shioi G., Inoue H., Tsujimoto G. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 // *Nat Commun*. 2013. T. 4. – C. 1829.
12. Dewulf E. M., Cani P. D., Claus S. P., Fuentes S., Puylaert P. G., Neyrinck A. M., Bindels L. B., de Vos W. M., Gibson G. R., Thissen J. P., Delzenne N. M. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women // *Gut*. 2013. T. 62. № 8. – C. 1112–21.
13. Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K., Ogawa A., Ikuyama K., Akai Y., Okano M., Kagoshima M., Tsuchida T. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial // *Eur J Clin Nutr*. 2010. T. 64. № 6. – C. 636–43.
14. Yumuk V., Tsigos C., Fried M., Schindler K., Busetto L., Micic D., Toplak H. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of O. European Guidelines for Obesity Management in Adults // *Obes Facts*. 2015. T. 8. № 6. – C. 402–24.
15. Caporaso J. G., Kuczynski J., Stombaugh J., Bittinger K., Bushman F. D., Costello E. K., Fierer N., Pena A. G., Goodrich J. K., Gordon J. I., Huttley G. A., Kelley S. T., Koenig J. E., Ley R. E., Lozupone C. A., McDonald D., Muegge B. D., Pirrung M., Reeder J., Sevinsky J. R., Turnbaugh P. J., Walters W. A., Widmann J., Yatsunenko T., Zaneveld J., Knight R. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data // *Nat Methods*. 2010. T. 7. № 5. – C. 335–6.
16. Zhang H., Lu N., Feng C., Thurston S. W., Xia Y., Zhu L., Tu X. M. On fitting generalized linear mixed-effects models for binary responses using different statistical packages // *Stat Med*. 2011. T. 30. № 20. – C. 2562–72.
17. Thomas V., Clark J., Dore J. Fecal microbiota analysis: an overview of sample collection methods and sequencing strategies // *Future Microbiol*. 2015. T. 10. № 9. – C. 1485–504.
18. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. 2011. T. 473. № 7346. – C. 174–80.
19. Kida Y., Inoue H., Shimizu T., Kuwano K. *Serratia marcescens* serratylisin induces inflammatory responses through protease-activated receptor 2 // *Infect Immun*. 2007. T. 75. № 1. – C. 164–74.
20. Wright D. P., Rosendale D. I., Robertson A. M. Prevalence of enzymes involved in mucin oligosaccharide degradation and evidence for a small operon of genes expressed during growth on mucin // *FEMS Microbiol Lett*. 2000. T. 190. № 1. – C. 73–9.
21. Tims S., Derom C., Jonkers D. M., Vlietinck R., Saris W. H., Kleerebezem M., de Vos W. M., Zoetendal E. G. Microbiota conservation and BMI signatures in adult monozygotic twins // *ISME J*. 2013. T. 7. № 4. – C. 707–17.
22. Konikoff T., Gophna U. Oscillospira: a Central, Enigmatic Component of the Human Gut Microbiota // *Trends Microbiol*. 2016. T. 24. № 7. – C. 523–4.
23. Simpson H. L., Campbell B. J. Review article: dietary fibre-microbiota interactions // *Aliment Pharmacol Ther*. 2015. T. 42. № 2. – C. 158–79.
24. Wang J. H., Bose S., Kim H. G., Han K. S., Kim H. Fermented Rhizoma Atractylodis Macrocephalae alleviates high fat diet-induced obesity in association with regulation of intestinal permeability and microbiota in rats // *Sci Rep*. 2015. T. 5. – C. 8391.
25. Di Rienzo D. B. Effect of probiotics on biomarkers of cardiovascular disease: implications for heart-healthy diets // *Nutr Rev*. 2014. T. 72. № 1. – C. 18–29.
26. Guardamagna O., Amaretti A., Puddu P. E., Raimondi S., Abello F., Cagliero P., Rossi M. Bifidobacteria supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children // *Nutrition*. 2014. T. 30. № 7–8. – C. 831–6.
27. Liu S., Ren F., Zhao L., Jiang L., Hao Y., Jin J., Zhang M., Guo H., Lei X., Sun E., Liu H. Starch and starch hydrolysates are favorable carbon sources for bifidobacteria in the human gut // *BMC Microbiol*. 2015. T. 15. – C. 54.
28. Zi-Ni T., Rosma A., Napisah H., Karim A. A., Liang M. T. Characteristics of Metroxylon sagu resistant starch type III as prebiotic substance // *J Food Sci*. 2015. T. 80. № 4. – C. H875–82.
29. Kirpich I. A., Solovieva N. V., Leikhter S. N., Shidakova N. A., Lebedeva O. V., Sidorov P. I., Bazhukova T. A., Soloviev A. G., Barve S. S., McClain C. J., Cave M. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study // *Alcohol*. 2008. T. 42. № 8. – C. 675–82.