

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА MEDICINE



DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-7

УДК 616-093/-098

Особенности разнообразия кишечной микробиоты у пациентов пожилого возраста с метаболическими нарушениями (обзор литературы)

П.А. Чижков¹ , С.Н. Лагутина² , Ю.А. Котова² ,
М.Ю. Сыромятников¹ , В.Н. Попов¹ , А.А. Зуйкова² 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»,

Университетская пл., д. 1, г. Воронеж, 394018, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,

ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация

Автор для переписки: П.А. Чижков (qooleer@yandex.ru)

Резюме







Актуальность: В настоящее время во всем мире увеличивается доля пациентов пожилого возраста (на территории Российской Федерации отмечается более 20% пациентов возраста старше 60 лет), большая часть которых страдает хроническими неинфекционными заболеваниями, в том числе и метаболическими нарушениями (сахарный диабет 2 типа, ожирение, дислипидемии). Методы лабораторной диагностики (глюкозо-толерантный тест, определение уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, липопротеидов низкой, высокой плотности, коэффициент атерогенности), широко используемые специалистами различных областей, способны своевременно поставить диагноз. Существует множество теорий, объясняющих развитие патологического процесса при метаболических нарушениях. При атеросклеротическом поражении сосудов большую роль может играть эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс. Помимо этого, одним из новых механизмов развития патологического воспаления может являться формирование микробиоты кишечника с преобладанием кластера бактерий, вырабатывающих активные метаболиты (коротко-цепочные жирные кислоты (КЦЖК)) в избыточном количестве, которые являются субстратом для глюконеогенеза и липогенеза, что способствует изменению метаболизма глюкозы и снижению чувствительности тканей к инсулину. Также известно влияние КЦЖК на регуляцию синтеза инкретинов (ГПП-1, ДПП-4), ингибирование которых осуществляют современные сахароснижающие препараты. Изучение родо-видового биоразнообразия может быть новым диагностическим признаком, влияющим на своевременную коррекцию лечебных мероприятий. **Цель исследова-**

ния: Оценить биоразнообразие кишечной микробиоты у пациентов пожилого возраста с метаболическими нарушениями по данным литературных источников. **Материалы и методы:** Проведен обзор и анализ источников литературы в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed за последние 5 лет. **Результаты:** Данные о влиянии жизнедеятельности кишечной микробиоты подтверждают ее воздействие на развитие метаболических нарушений у пожилых пациентов, в том числе, определяют новые возможные механизмы развития сахарного диабета 2 типа. В связи с нарушением метаболизма жирных кислот в адипоцитах и гепатоцитах, происходит изменение глюконеогенеза. Основной причиной метаболических нарушений является активная выработка КЦЖК. В следствие этого происходит модуляция экспрессии кишечных каннабиноидов, регулирующих проницаемость слизистой оболочки, что приводит к нарушению секреции инкретинов. **Заключение:** Полученные результаты свидетельствуют о необходимости углубленного изучения микробиоты кишечника у гериатрических пациентов с данной патологией, что может способствовать определению новых подходов в диагностике и лечении.

Ключевые слова: кишечная микробиота; метаболические нарушения; гериатрические пациенты; сахарный диабет; ожирение; дислипидемия

Для цитирования: Чижков ПА, Лагутина СН, Котова ЮА, и др. Особенности разнообразия кишечной микробиоты у пациентов пожилого возраста с метаболическими нарушениями (обзор литературы). Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(3):366-382. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-7

Features of intestinal microbiota diversity in elderly patients with metabolic disorders (literature review)

Pavel A. Chizhkov¹ , Svetlana N. Lagutina² , Yuliya A. Kotova² ,
Mikhail Yu. Syromyatnikov¹ , Vasily N. Popov¹ , Anna A. Zuykova² 

¹ Voronezh State University,

1 Universitetskaya Sq., Voronezh, 394018, Russia

² Burdenko Voronezh State Medical University,

10 Studentskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Corresponding author: Pavel A. Chizhkov (qooleer@yandex.ru)

Abstract

Background: Currently, the proportion of elderly patients is increasing all over the world (more than 20% of patients over the age of 60 in the Russian Federation), most of whom suffer from chronic non-communicable diseases, including metabolic disorders (type 2 diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia). Laboratory diagnostic methods (glucose tolerance test, determination of glucose, glycated hemoglobin, total cholesterol, low- and high-density lipoproteins, atherogenic coefficient), widely used by specialists in various fields, are able to make a diagnosis in a timely manner. There are many theories explaining the development of the pathological process in metabolic disorders. In atherosclerotic vascular lesions, endothelial dysfunction and oxidative stress can play an important role. In addition, one of the new mechanisms for the development of pathological inflammation may be the formation of the intestinal microbiota with a predominance of a cluster of bacteria that produce

active metabolites (short-chain fatty acids (SCFA) in excess, which are a substrate for gluconeogenesis and lipogenesis, which contributes to a change in glucose metabolism and a decrease in tissue sensitivity to insulin. Also known is the effect of SCFA on the regulation of the synthesis of incretins (GLP-1, DPP-4), the inhibition of which is carried out by modern hypoglycemic drugs. The study of genus-species biodiversity can be a new diagnostic feature that affects the timely correction of therapeutic measures. **The aim of the study:** To evaluate the biodiversity of the intestinal microbiota in elderly patients with metabolic disorders according to literature sources. **Materials and methods:** A review and analysis of literature sources in the Scopus, Web of Science, Pubmed databases over the past 5 years was carried out. **Results:** Data on the influence of the vital activity of the intestinal microbiota confirm its impact on the development of metabolic disorders in elderly patients, including identifying new possible mechanisms for the development of type 2 diabetes mellitus. In connection with the violation of the metabolism of fatty acids in adipocytes and hepatocytes, there is a change in gluconeogenesis. The main cause of metabolic disorders is the active production of SCFA. As a result, there is a modulation of the expression of intestinal cannabinoids that regulate the permeability of the mucous membrane, which leads to a violation of the secretion of incretins. **Conclusion:** The results obtained indicate the need for an in-depth study of the intestinal microbiota in geriatric patients with this pathology, which may contribute to the identification of new approaches in diagnosis and treatment.

Keywords: intestinal microbiota; metabolic disorders; geriatric patients; diabetes mellitus; obesity; dyslipidemia

For citation: Chizhkov PA, Lagutina SN, Kotova YuA, et al. Features of intestinal microbiota diversity in elderly patients with metabolic disorders (literature review). *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(3):366-382. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-7

Введение. Увеличение числа гериатрических пациентов объективно приводит к повышению количества лиц, испытывающих трудности с решением не только социальных, но и медицинских проблем. Коморбидная патология среди пациентов пожилого возраста занимает лидирующие позиции в структуре общей заболеваемости. В среднем, у гериатрического пациента в анамнезе обнаруживается до 5 различных хронических заболеваний неинфекционного генеза, что способствует снижению адаптационных возможностей организма и увеличению случаев инвалидности и преждевременной смерти [1, 2]. Метаболические нарушения оказывают серьезное влияние на течение основного заболевания, что ухудшает качество жизни пациентов. Своевременная диагностика нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета 2 типа, дислипидемии у лиц пожилого возраста затруднена ввиду отсутствия яркой клинической симптоматики на фоне других хронических заболеваний. Поэтому актуально проводить ранний скрининг на наличие данной патологии

(определение глюкозы, гликированного гемоглобина, проведение глюкозо-толерантного теста, показатели липидного обмена).

Одним из новых механизмов развития может быть изменение качественного и количественного состава микробиоты кишечника. Определение специфических метаболитов микроорганизмов, может говорить о новых патогенетических механизмах развития и прогрессирования метаболических нарушений. Коррекция родового состава микробиоты способна привести к предотвращению развития патологического состояния, характерного для возникновения нарушения сахарного диабета 2 типа [3]. Кишечная микробиота у пожилых людей характеризуется снижением бактерий, которые относятся к роду *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, при этом увеличивается число бактерий, относящихся к роду *Firmicutes*, а также к «патогенному кластеру» [4, 5, 6]. Уменьшение числа родового биоразнообразия среди *Bacteroides*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, наряду с увеличением бактерий семейства *Enterobacteriaceae* может

быть ассоциирована со снижением качества жизни у людей пожилого возраста. Факторами, способствующими подобным изменениям микробиоты кишечника у гериатрических пациентов, являются прием лекарственных средств, изменения гормонального статуса, режима и характера питания, хронические заболевания неинфекционного генеза, наличие коморбидной патологии [7].

Кроме того, изменение состава микрофлоры полости рта, происходящие в пожилом возрасте, также способны оказывать прямое влияние на состояние микробиоты желудочно – кишечного тракта (ЖКТ). Исследования, в которых была показана связь между изменениями состава кишечной микробиоты и сахарным диабетом 2 типа, дают возможность предположить, что метаболические маркеры заболевания могут иметь отношение к определению взаимосвязей. Последнее метагеномное исследование также привело к разработке математической модели для идентификации метагеномных маркеров метаболизма. Снижение количества некоторых бутиратпродуцирующих бактерий (например, *Roseburia*, *Faecalibacterium prausnitzii*) и повышение количества условнопатогенных бактерий (*Clostridium clostridioforme*) могут быть потенциально характерным признаком при сниженной толерантности к углеводам и развитию сахарного диабета. Эта гипотеза поддерживается выявлением липополисахаридов грамотрицательных бактерий в крови пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Кроме того, бактериальная ДНК, в основном принадлежащая к типу *Proteobacteria*, была обнаружена в крови пациентов еще до дебюта сахарного диабета. Некоторые роды бактерий, производящие активные метаболиты, тесно связаны с развитием нарушения толерантности к глюкозе, что способствует стремительному развитию сахарного диабета 2 типа у лиц пожилого возраста. Помимо этого, некоторые бактерии активно влияют на повышенную выработку глутамата. Это может указывать на возможные

пути коррекции разнообразия кишечной микробиоты как предиктора развития органической патологии у лиц пожилого возраста [8, 9].

Цель исследования. Оценка биоразнообразия микробиоты кишечника у пациентов пожилого возраста с метаболическими нарушениями по данным литературных источников.

Материалы и методы исследования. Проведен обзор и анализ литературных источников в базах данных Scopus, Web of Science, Pubmed за последние 5 лет.

Результаты и их обсуждение. На основании данных метагеномных исследований, охватывающих несколько континентов, можно подтвердить существование трех энтеротипов в микробиоме кишечника, 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, относящимся к роду *Prevotella*, который способен переваривать жесткие пищевые волокна, как ксилан и гемицеллюлоза [10].

У пациентов с метаболическими нарушениями, в том числе и при сахарном диабете 2 типа снижено биоразнообразие ки-

шечной флоры, что может указывать на недостаточную степень компенсации и развитие осложнений заболевания. Влияние кишечной микробиоты способно изменить представление о развитии сахарного диабета 2 типа, что предусматривает новые подходы не только в диагностике, но и в лечении основного заболевания у лиц пожилого возраста.

Одним из основных представителей нормофлоры микробиоты является бактерия *Akkermansia* (*Akkermansia muciniphila*), которая живет в слизистом слое кишечника и обеспечивает неповрежденный барьер энтероцитов [11, 12, 13]. Наличие данной бактерии является показателем здорового метаболизма и связано с улучшением гомеостаза глюкозы, липидного обмена. Исследования, которые показывают низкий уровень *Akkermansia* у пожилых пациентов, могут быть связаны с физиологическими особенностями организма, а также развитием метаболических нарушений (сахарный диабет 2 типа, ожирение) в связи с недостаточной выработкой слизи и большей проницаемостью для других микроорганизмов. Ведущим признаком воспаления является массивная выработка таких метаболитов, как ацетат, пропионат, бутират, запускающих процесс системного воспаления. Бутират способен напрямую активировать экспрессию генов, задействованных в глюконеогенезе в клетках кишечника путем цАМФ-зависимого механизма. Пропионат активирует процесс глюконеогенеза в кишечнике путем взаимодействия с FFAR рецепторами 3 типа, которые расположены в клетках нервной системы [14, 15, 16]. Также выявлено, что отсутствие действия пропионата и бутирата на FFAR рецепторы 3 типа, снижают аппетит, стимулируя выработку инкретинов, останавливают увеличение массы тела и развитие ожирения. На фоне отсутствия экспрессии FFAR3 и FFAR2 может отмечаться стойкий эффект повышения уровня инсулина в крови, что способно напрямую регулировать углевод-

ный обмен. Помимо этого, данный механизм способен влиять на метаболизм желчных кислот, что влечет за собой активное поглощение энергии и нарушение энергетического обмена [17, 18, 19]. Сигнальные молекулы, взаимодействуя с различными внутриклеточными и трансмембранными рецепторами способны снизить экспрессию гена проглюкагона и синтез глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Данный процесс происходит путем активации L-клеток кишечника и прямого влияния на гомеостаз глюкозы, чувствительность тканей к инсулину (Рис. 1) [20, 21, 22]. Таким образом, нарушение гомеостаза глюкозы способно изменяться за счет усиления действия глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), и улучшение чувствительности к нему имеют терапевтический потенциал при лечении сахарного диабета 2 типа.

Кишечные анаэробные бактерии изменяют выработку синтеза серотонина в кишечнике, продуцируют коротко-цепочные жирные кислоты (КЦЖК), включая ацетат, пропионат и бутират, в качестве основных конечных продуктов путем ферментации неперевариваемых полисахаридов (Рис. 2) [23, 24, 25]. Данные метаболиты вносят примерно 200 ккал / день в энергетический баланс пожилого человека и способствуют липогенезу и накоплению в адипоцитах, что приводит к сбору энергии. Кроме того, более высокие концентрации также могут быть связаны с кардио-метаболическими факторами риска. Состав кишечной микробиоты модулирует биодоступность холина из рациона и накопление проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида (ТМАО), который усугубляет атеросклеротический процесс за счет стимулирования прямого транспорта и ингибирования обратного транспорта холестерина. Кроме того, ТМАО усугубляет нарушенную толерантность к глюкозе, препятствует передаче сигналов печеночного инсулина и способствует воспалению жировой ткани.

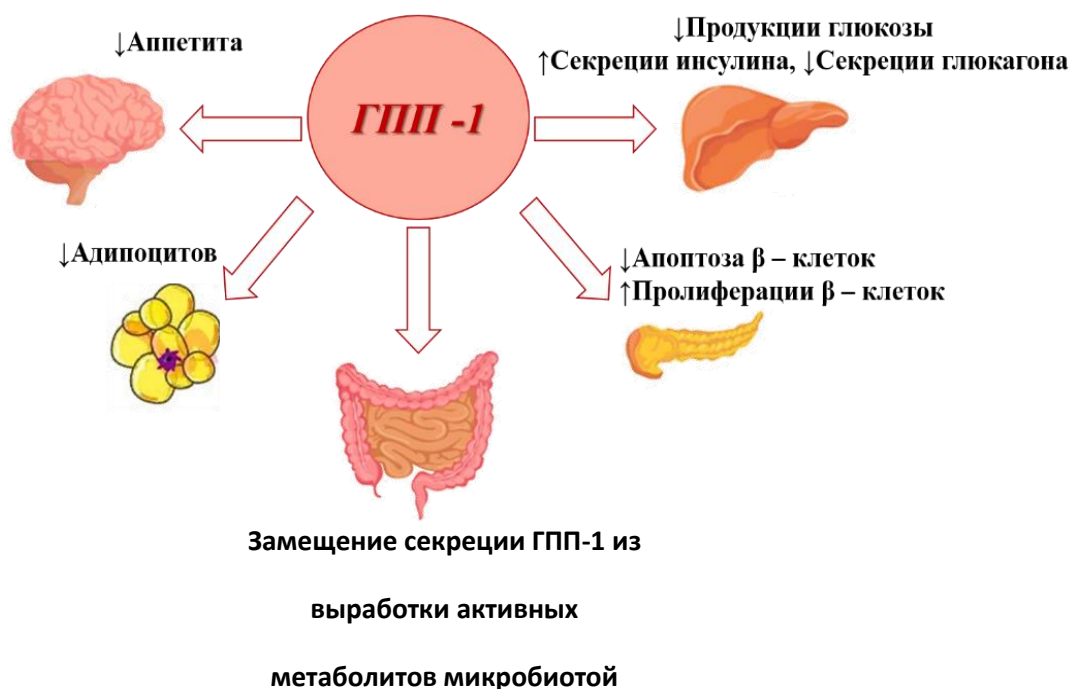


Рис. 1. Действие глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1)
Fig. 1. Action of glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

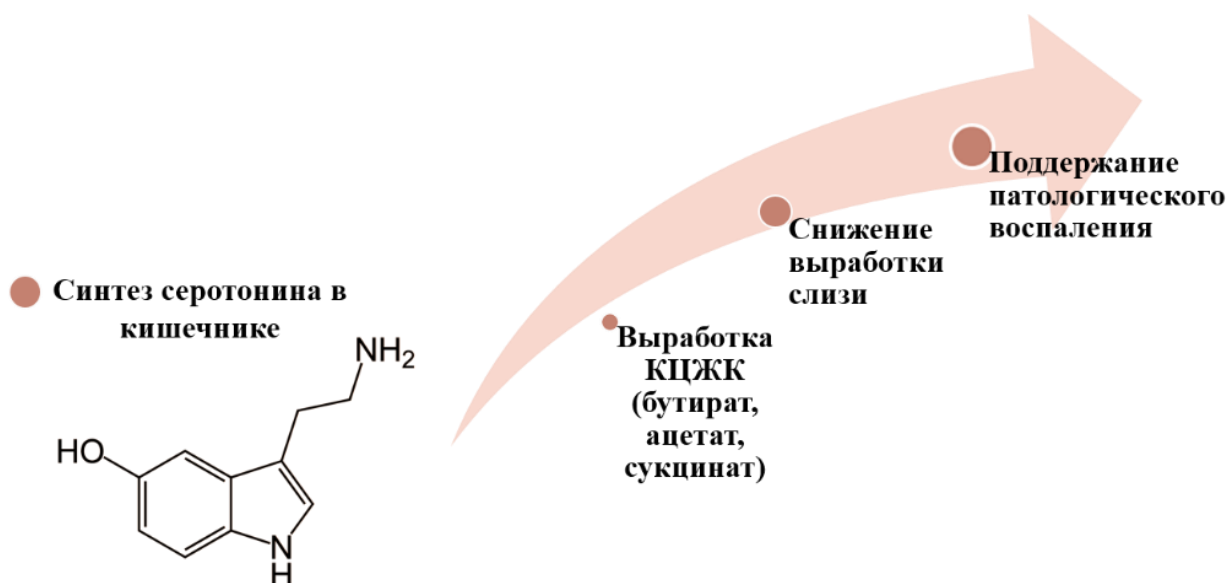


Рис. 2. Потенциальный механизм влияния микробиоты кишечника на воспаление.
Fig. 2. Potential mechanism of gut microbiota influence on inflammation.

Что касается кишечной микробиоты, то некоторые семейства бактерий из типов Firmicutes и Proteobacteria, выделенных из комменсальных бактерий в кишечнике человека, были идентифицированы как потребители холина и карнитина и, следовательно, потенциальные продуценты триме-

тиламин (ТМА). Пути синтеза ТМА в кишечнике были описаны с помощью специфического фермента глицил-радикала (GRE), включая холин-ТМА-лиазу GRE (cutC) и его активатор GRE-активазу (cutD), которая использует холин в качестве субстрата, а также, двухкомпонентная оксиге-

наза / редуктаза типа Риске (cntA / B), которая использует карнитин и его производное γ ВВ в качестве субстрата [26, 27, 28]. Недавнее исследование показало, что ингибирование лиаз ТМА - ферментов, экспрессируемых микробами кишечника, которые превращают холин в ТМА способно снизить атеросклеротическое поражение. ТМАО-опосредованный атеросклероз, скорее всего, происходит несколькими путями. ТМАО усиливает прямой транспорт холестерина в макрофагах за счет активации рецептора CD-36 (кластер дифференцировки 36) и акцептора рецептора А. Также известно, что ТМАО изменяет метаболизм холестерина и желчных кислот в кишечнике, нарушая тем самым основной путь, необходимый для выведения холестерина из организма [29, 30].

Увеличение представителей рода Dorea, может говорить об увеличении кишечной проницаемости за счет усиленного метаболизма сиаловых кислот и разложения муцина. Также может отмечаться увеличение значения рода Blautia, который напрямую воздействует на рецепторы, связанные с G – белком (41, 43 типов). Данный род участвует в метаболизме желчных кислот, что способно влиять на углеводный обмен [31]. Высокое значение рода Prevotella, некоторые виды которой могут использовать в качестве источников топлива и клетчатку, и белок достаточно часто встречается у лиц пожилого возраста. В зависимости от диеты и образа жизни, данная бактерия выделяет или полезные, или вредные метаболиты. В сочетании с минимально обработанной пищей с высоким содержанием клетчатки, Prevotella производит полезные КЦЖК, которые могут помочь в поддержании равновесия [32, 33]. Диеты в западном стиле, которые наиболее часто используются пожилыми пациентами, с низким содержанием клетчатки, побуждает Prevotella переключаться на другой источник питания и использовать белок вместо клетчатки. Это приводит к образованию соединений, известных как аминокислоты с разветвленной цепью (ВСАА), которые

связаны с метаболическими нарушениями, что увеличивает вероятность развития метаболических заболеваний, в том числе сахарного диабета 2 типа. Это своеобразный биомаркер для раннего выявления инсулинорезистентности и последующего диабетического риска у лиц пожилого возраста [34]. Практическую значимость может иметь и определение Eggerthella lenta. Это обитатель кишечной микробиоты, который может использовать простую сахарную глюкозу, белок и некоторые стероиды для получения энергии, а также производить короткоцепочечный ацетат жирной кислоты, уремические токсины и имидазолпропионат, который может способствовать развитию атеросклеротического процесса, сахарного диабета 2 типа. Увеличение рода Tuzyzerella, которое наблюдалось у лиц старше 60 лет, может говорить о возникновении риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. В некоторых исследованиях повышенный уровень бактерии наблюдался при наличии атеросклеротических повреждениях, что служит пусковым фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний. Также повышенное значение отмечалось у лиц, страдающих избыточной массой тела, сахарным диабетом 2 типа [35, 36, 37].

Уменьшение основных представителей бутиратпродуцирующих микроорганизмов рода Roseburia также наблюдалось у пациентов с метаболическими нарушениями. Бутират является основным источником энергии для клеток, выстилающих кишечник, обладает противовоспалительными свойствами и имеет важное значение для здоровья кишечника. Представители данного рода регулируют иммунную систему и помогают уменьшить воспаление. Низкие значения у пожилых пациентов были ассоциированы с метаболическими нарушениями либо с приемом лекарственных препаратов [38]. Alloprevotella является одним из нормальных кишечных микробов человеческого организма и широко встречается в ротовой полости и пищеварительном тракте, сохраняя при этом стабильность. Относительная численность

Alloprevotella явно снижается в условиях болезни.

Род *Parasutterella* как один из основных компонентов кишечной флоры, часто упоминаемых таксономических единиц кишечных бетапротеобактерий, который может влиять на физиологию хозяина, изменяя ключевые метаболиты. Сукцинат, один из КЦЖК, продуцируемых *Parasutterella*, может способствовать колонизации анаэробными бактериями, поддерживать гомеостаз кишечной микробиоты, стимулировать глюконеогенез и нормализовать уровень глюкозы. *Parasutterella* как продуцент производных пурина, таких как инозин, гипоксантин и ксантин, которые играют роль в регуляции иммунитета хозяина и поддержании стабильности слизистой оболочки кишечника, что очень важно для гериатрического пациента. Представители рода *Subdoligranulum* являются строго анаэробным, не образующим спор, производящим бутират, грамотрицательными микроорганизмами. Серия исследований на людях показала, что увеличение колоний было связано с улучшением метаболического здоровья. Этот род бактерий положительно коррелировал с бактериальным разнообразием микробиоты, а также с уровнями холестерина и ЛПНП и с показателями чувствительности клеток к инсулину [39]. *Phascolarctobacterium* – это грамотрицательная, не образующая спор и строго анаэробная бактерия, впервые выделенная от здорового человека-донора и охарактеризованная как бактерия, утилизирующая сукцинат и в значительной степени продуцирующая ацетат/пропионат. Отмечается повышение у лиц с нарушением толерантности к глюкозе. Группа *Eubacterium ruminantium* представляет собой разновидность грамположительных строго анаэробных бактерий, типичных для нормальной микрофлоры кишечника человека, составляющих значительную часть всех микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт. Некоторые виды могут превращать холестерин в 5 β -копростанол и участвовать в деконъюгации желчных кислот. Многие эубактерии метаболизируют углеводы и пептоны с

накоплением маслянистой, уксусной, муравьиной и других органических кислот, используемых энтероцитами в метаболических процессах. Большинство видов данного рода являются сахаролитическими, то есть способны ферментировать углеводы с накоплением смеси КЦЖК. Отдельные штаммы сахаролитических эубактерий также могут синтезировать витамины, в частности кобаламин, аминокислоты (аланин, валин, изолейцин), расщеплять целлюлозу, участвовать в метаболизме стероидных гормонов. Увеличение показателей данного рода может указывать на развитие метаболических нарушений. Группа *Christensenellaceae R-7* отвечает за развитие абдоминального ожирения у людей, причем большее влияние наблюдается у пожилых пациентов. Было установлено, что обилие этого рода бактерий отмечается у пациентов с избыточной массой тела [40]. Род *Parabacteroides* также признан основной частью кишечной флоры и выполняет важные физиологические функции у хозяина. Вид *Parabacteroides distasonis* является наиболее изученным штаммом *Parabacteroides* в кишечнике человека, при этом большинство исследований показывают, что данный представитель относительно низок у пациентов с ожирением, нарушением толерантности к глюкозе. *Parabacteroides distasonis* обладает способностью трансформировать желчные кислоты, продуцировать янтарную кислоту и способствовать увеличению желчных кислот, тем самым регулируя метаболизм хозяина. Другие виды *Parabacteroides*, выделенные из кишечника, такие как *Parabacteroides goldsteinii*, имеют аналогичные эффекты [41]. Наряду с этим может отмечаться высокое значение *Megasphaera*, которая является анаэробной бактерией и входит в состав нормальной микрофлоры кишечника. Данная бактерия способна к утилизации лактата и производству полезного бутирата. *Megasphaera* может снижать токсичность лактата при избыточном его производстве. Лактат вырабатывается микробами, колонизирующими кишечник человека, как конечный продукт углеводного брожения. В нормальных

условиях лактат обнаруживается редко, поскольку он быстро превращается другими бактериями в полезные КЦЖК. Накопление лактата может быть серьезным, вызывая нейротоксичность. Накопление лактата в толстом кишечнике снижает рН просвета, разрыхляет ткань кишечника и может вызывать диарею. Секвенировав рибосомные РНК-гены кишечных микробов, исследователи определили обилие определенных групп бактерий, принадлежащих к роду *Megasphaera* у пациентов с преддиабетом. Было показано, что эти бактерии модулируют активность других бактерий и повышают уровень пищевых сахаров в толстой кишке.

Терапевтически значимым может быть и снижение рода *Ruminococcus*. Это бактерия энтеротипа, которая проникает в кишечник, обладает способностью ферментировать сложные углеводы, такие как целлюлоза, пектин и крахмал, а также производит ацетат и пропионат. Род *Ruminococcus* неоднороден и включает как полезные, так и вредные виды. Например, известно, что *Ruminococcus bromii* оказывает благотворное влияние на здоровье, тогда как другие виды *Ruminococcus* обладают провоспалительным действием. Данный вид считается краеугольным камнем микробиома кишечника за его способность разрушать устойчивый крахмал. Он может производить короткоцепочечный ацетат жирных кислот, который другие бактерии, такие как *Agathobacter rectalis* используют для производства КЦЖК, таких как бутират. Исследования показывают, что роль *R. bromii* в качестве основного разрушителя крахмала помогает стимулировать рост видов бактерий, продуцирующих бутират. Наряду с этим, имеются убедительные доказательства, подтверждающие связь между *Erysipelotrichaceae* и метаболизмом липидов хозяина, что требует дополнительного изучения метаболических профилей этих организмов и их влияния на хозяина. Сообщалось о частичной потере биосинтеза жирных кислот в геномах некоторых представителей *Erysipelotrichaceae*. Кроме того,

обнаружение того, что специфические таксоны внутри *Erysipelotrichaceae* могут коррелировать с хроническим воспалением, в то время как другие являются высокоиммунными штаммами, добавляет вес к важности правильной характеристики этого бактериального семейства и может, в конечном итоге, предоставить микробные мишени для борьбы с метаболическими нарушениями. Тем не менее, стоит отметить, что современные данные, связывающие это бактериальное семейство с заболеванием, являются коррелятивными, и необходимы исследования, посвященные прямому влиянию изменений в численности *Erysipelotrichaceae* на хозяина.

Увеличение кластера сульфатредуцирующих бактерий (*Bilophila*, *Desulfovibrio*) может говорить о высоком содержании ЛПНП, общего холестерина, глюкозы. Данные бактерии обладают способностью осуществлять восстановление сульфата с образованием сероводорода (H_2S). *Bilophila*, *Desulfovibrio* обладают способностью связываться с муцином слизистого барьера толстой кишки человека, используя его в качестве субстрата для производства сероводорода. Сероводород является цитотоксичным соединением, а некоторые штаммы синтезируют магнетит, который, вероятно, может вызывать олигомеризацию и агрегацию белка α -синуклеина. Повышенный уровень сероводорода способствует нарушению кишечного барьера, системному воспалению, дисметаболизму желчных кислот и изменению метаболического профиля. Кроме того, чрезмерный рост данных бактерий может вызвать дисфункцию барьера слизистой оболочки толстой кишки, влияя на метаболизм бутирата - основного энергетического вещества для эпителия толстой кишки. Чрезмерный рост H_2S -продуцирующих бактерий представляет очевидную угрозу этой барьерной функции, поскольку сульфиды нарушают окисление бутирата [42].

Помимо этого, наиболее часто встречается увеличение представителей патогенной флоры, что может быть связано с ослаб-

ленным иммунитетом хозяина старшей возрастной группы. Возможно нахождение *Samrulobacter* в организме в качестве носителя без проявления клинической симптоматики. При неблагоприятных условиях вызывает клиническую картину острой кишечной инфекции, осложнениями которой может быть воспаление парных суставов – лодыжек, коленей, запястья, мелких суставов рук и синдром Гийена-Барре. Наиболее распространенный возбудитель гастроэнтеритов среди представителей рода – *Samrulobacter jejuni*. Еще один вид *Samrulobacter ureolyticus* – новый важный желудочно-кишечный патоген. Заболеваемость может быть связана с пациентами с иммунными нарушениями, причем случаи заболевания выявляются у пациентов с ослабленным иммунитетом и сахарным диабетом 2 типа. Увеличение рода *Megamonas*, который может использовать несколько моносахаридов, таких как арабиноза, глюкоза и ксилоза. Конечными продуктами метаболизма являются пропионовая и уксусная кислоты, а также небольшие количества молочной и янтарной кислот. В некоторых исследованиях была ассоциация с изменениями в жировом и углеводном обмене пациентов. При этом синтез желчных кислот повышался при усугублении тяжести основного заболевания и наблюдался у лиц, страдающих ожирением. Желчные кислоты имеют решающее значение для эмульгирования липидов и поддержания гомеостаза глюкозы в печени, и они оказывают сильное противомикробное действие благодаря своим детергентным свойствам, которые, вероятно, изменяют среду кишечной микробиоты, подавляя рост восприимчивых бактерий. Несмотря на то, что толерантность к желчным кислотам проявляется штаммоспецифическим свойством, грамотрицательные бактерии, как правило, более устойчивы к противомикробным эффектам желчных кислот, чем грамположительные бактерии. Данная бактерия регулирует содержание жира в печени и состав видов липидов, а также уменьшает воспаление жировой ткани у мышей с высоким содержанием жира [43]. Обнаружение

Klebsiella в желудочно-кишечном тракте пожилого человека, в общем случае, не требует лечения. Она является нормальным представителем микробиоты кишечника, когда определяется в пределах нормы. Способна вызвать клинические проявления болезни только при большом количестве. При нарушении функционирования органов ЖКТ или в результате внешних воздействий, а также антибиотикотерапии побочным действием которой является подавление основных представителей нормальной микрофлоры, тормозящих чрезмерный рост патогена, возможно значительное увеличение количества *Klebsiella* в организме и развитие инфекции.

В повышенном количестве может приводить к развитию колита, а также может быть маркером хронического панкреатита, часто встречающегося у пациентов с измененным углеводным обменом, других метаболических нарушений. Часто ее избыток связано с заболеваниями в популяции пациентов с артериальной гипертензией. Выявление *Enterobacter* в повышенном значении может говорить о развитии метаболических нарушений. В небольшом количестве бактерия встречается в ротовой полости и кишечнике здоровых людей. Повышение представленности и попадание *Enterobacter* в другие органы может вызывать воспалительный процесс, во многом, за счет производства мощных эндотоксинов. Это потенциальная причина развития воспаления органов ЖКТ и мочевыводящих путей, особенно у лиц пожилого возраста. Некоторые виды бактерии участвуют в развитии метаболического синдрома. Недавние исследования показали, что вид *Enterobacter cloacae* B-29 в кишечнике может способствовать развитию ожирения у пациента. *Enterobacter cloacae* – наоборот, индуцирует развитие ожирения и резистентность к инсулину, но при этом может являться пусковым фактором при обострении хронических заболеваний. *Enterobacter* участвует в изменении липометаболизма, включая лептин-резистентный фенотип, повышенную экспрессию ацетил-КоА-кар-

боксиллазы 1 типа, синтетазы жирных кислот и ген-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом в печени. Различные виды *Enterobacter*, по своей природе, устойчивы к большинству антибактериальных препаратов: ампициллину, амоксициллину, амоксициллин-клавуланату, цефалоспорином первого поколения и цефокситину, благодаря продукции конститутивной бета-лактамазы, что усугубляет лечебные мероприятия у пожилых пациентов в отношении бактериальных инфекций. Это позволяет им выживать и разрастаться в кишечнике людей, получавших данные группы антибактериальных препаратов [44]. *Enterobacter* также могут быть связаны с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Наряду с *Enterobacter*, бактерии рода *Citrobacter* – грамотрицательные типичные обитатели микрофлоры кишечника. Обладают устойчивостью к ампициллину.

Citrobacter, как и *Enterobacter*, также связаны с ТМАО производством, что может являться основным фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирования атеросклеротического процесса. В пределах рода *Citrobacter* существует 12 признанных видов, три из которых являются патогенными бактериями человека. Оказалось, что пожилые люди были наиболее подвержены риску инфицирования данной бактерии [45].

Заключение. Полученные сведения о влиянии жизнедеятельности микробиоты и метаболитов подтверждают их воздействие на процесс нарушения углеводного и липидного обменов, а также свидетельствуют о необходимости углубленного изучения биоразнообразия кишечной флоры у пациентов гериатрического профиля с коморбидной патологией. Данные особенности способны выявить новые механизмы возникновения сахарного диабета, дислипидемий, что может привести к усовершенствованию способов диагностического поиска заболеваний, коррекции проводимого лечения, предотвращению развития осложненных форм, улучшению качества жизни пациентов гериатрического профиля.

Информация о финансировании

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (в рамках национального проекта «Наука» (проект FZGW-2020-0001), уникальный номер реестра государственных заданий 075001X39782002).

Financial support

The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (within the framework of the national project "Science" (Project FZGW-2020-0001), unique number of the Register of State Assignments 075001X39782002).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Ozato N, Saito S, Yamaguchi T, et al. *Blautia* genus associated with visceral fat accumulation in adults 20-76 years of age. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2019;5(1):28. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41522-019-0101-x>
2. Hernández-Luengo M, Álvarez-Bueno C, Martínez-Hortelano JA, et al. The relationship between breastfeeding and motor development in children: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*. 2022;80(8):1827-1835. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac013>
3. Zheng Y, Ley S, Hu F. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(2):88-98. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
4. Zhang Y, Lin C, Chen R, et al. Association analysis of SOCS3, JAK2 and STAT3 gene polymorphisms and genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Chinese population. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2022;14(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00774-w>
5. Hillman ET, Lu H, Yao T, et al. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes and Environments*. 2017;32(4):300-313. DOI: <https://doi.org/10.1264/jsme2.ME17017>
6. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews*

- Microbiology. 2021;19:55-71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
7. Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):103. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
8. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition*. 2020;123(10):1127-1137. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114520000380>
9. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*. 2019;99(4):1877-2013. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
10. Ni J, Wu GD, Albenberg L, et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2017;14(10):573-584. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>
11. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Jiao Y, et al. The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont-driven colitis. *Cell*. 2020;182(2):447-462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.048>
12. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell*. 2016;167(5):1339-1353. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.043>
13. Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, et al. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: an update. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(32):7186-7202. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i32.7186>
14. Zhang Z, Mocanu V, Cai C, et al. Impact of fecal microbiota transplantation on obesity and metabolic syndrome – a systematic review. *Nutrients*. 2019;11(10):2291. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11102291>
15. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature Medicine*. 2017;23(7):850-858. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4345>
16. Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, et al. The role of the microbiome for human health: From basic science to clinical applications. *European Journal of Nutrition*. 2018;57:1-14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1703-4>
17. Stremmel W, Schmidt KV, Schuhmann V, et al. Blood trimethylamine-N-oxide originates from microbiota mediated breakdown of phosphatidylcholine and absorption from small intestine. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0170742. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170742>
18. Dumas ME, Rothwell AR, Hoyles L, et al. Microbial-host co-metabolites are prodromal markers predicting phenotypic heterogeneity in behavior, obesity, and impaired glucose tolerance. *Cell Reports*. 2017;20(1):136-148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.039>
19. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metabolism*. 2016;24(1):41-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005>
20. Allin KH, Tremaroli W, Caesar R, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810-820. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>
21. Ottosson P, Brankvöll L, Erickson U, et al. Relationship between BMI-associated plasma metabolite profile and gut microbiota. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(4):1491-1501. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02114>
22. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-Mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis. *Cell Metabolism*. 2009;10(3):167-177. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001>
23. Покровская ЕВ, Шамхалова МШ, Шестакова МВ. Новые взгляды на состояние кишечной микробиоты при ожирении и сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2019;22(3):253-262. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM10194>
24. Koeth R, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*. 2013;19(5):576-585. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3145>
25. Caparros E, Wist R, Charles M, et al. Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1949096. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1949096>
26. Anand S, Kaur H, Mande SS. Comparative In Silico Analysis of Butyrate Production Pathways in Gut Commensals and Pathogens. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:1945. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01945>

27. Deng K, Shuai M, Zhang Z, et al. Temporal Relationship among Adiposity, Gut Microbiota, and Insulin Resistance in a Longitudinal Human Cohort. *BMC Medicine*. 2022;20:171. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02376-3>
28. Kaplan RC, Wang Z, Usyk M, et al. Gut Microbiome Composition in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos Is Shaped by Geographic Relocation, Environmental Factors, and Obesity. *Genome Biology*. 2019;20:219. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1831-z>
29. Pedogo DAM, Jensen MD, Van Dyke CT, et al. Gut Microbial Carbohydrate Metabolism Hinders Weight Loss in Overweight Adults Undergoing Lifestyle Intervention with a Volumetric Diet. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(8):1104-1110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.019>
30. Liu F, Li P, Chen M, et al. Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase Bifidobacterium but Reduce Butyrate Producing Bacteria with Adverse Glycemic Metabolism in Healthy Young Population. *Scientific Reports*. 2017;7:11789. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10722-2>
31. Wang TY, Zhang XQ, Chen AL, et al. A Comparative Study of Microbial Community and Functions of Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Obesity and Healthy People. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2020;104:7143-7153. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10689-7>
32. Шендеров БА, Юдин СМ, Загайнова АВ, и др. Роль комменсальной кишечной микробиоты в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний: *Akkermansia muciniphila*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;11:4-13.
33. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Ткаченко ЕИ, и др. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;1:8-30.
34. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Демьянова ЕВ. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):396-425. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425>
35. Ким АД, Лепехова СА, Чашкова ЕЮ, и др. Результаты оценки микробиоты в условиях экспериментального язвенного поражения толстой кишки. Бюллетень сибирской медицины. 2021;20(1):59-66. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-59-66>
36. Ковалева АЛ, Ульянин АИ, Киселева ОЮ, 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. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-88-100>
37. Лагутина СН, Зуйкова АА, Добрынина ИС, и др. Особенности микробиома кишечника у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическими нарушениями. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2022;87:20-24.
38. Мелихова СП, Зуйкова АА, Шевцова ВИ. Расчет индексов коморбидности при сахарном диабете 2 типа как осложнение метаболического синдрома. Молодежный инновационный вестник. 2018;7(S1):68-69.
39. Хавкин АИ, Вольнец ГВ, Никитин АВ. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот. Вопросы практической педиатрии. 2020;15(1):53-60. DOI: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-1-53-60>
40. Плотникова ЕЮ, Краснов ОА. Микробный пейзаж кишечника и метаболический синдром – что общего? Вестник клуба панкреатологов. 2016;12(112):64-73.
41. Фадеенко ГД, Никифорова ЯВ. Микробиом человека: общая информация и клиническое значение эубиоза пищеварительного канала. Современная гастроэнтерология. 2019;5(109):65-74. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-5-65>
42. Hurt RT, Wilson T. Geriatric obesity: evaluating the evidence for the use of flavonoids to promote weight loss. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*. 2012;31(3):269-289. DOI: <https://doi.org/10.1080/21551197.2012.698222>
43. Etxeberria U, Arias N, Voqué N, et al. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2017;26(6):651-660. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.01.002>
44. Zhao M, Cai H, Jiang Z, et al. Glycerol-Monolaurate-Mediated Attenuation of Metabolic Syndrome is Associated with the Modulation of Gut Microbiota in High-Fat-Diet-Fed Mice. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2019;63(18):e1801417. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801417>

45. Kelly JR, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. *Annals of Epidemiology*. 2016;26(5):366-372. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.02.008>

References

1. Ozato N, Saito S, Yamaguchi T, et al. Blautia genus associated with visceral fat accumulation in adults 20-76 years of age. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2019;5(1):28. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41522-019-0101-x>
2. Hernández-Luengo M, Álvarez-Bueno C, Martínez-Hortelano JA, et al. The relationship between breastfeeding and motor development in children: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*. 2022;80(8):1827-1835. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac013>
3. Zheng Y, Ley S, Hu F. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(2):88-98. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
4. Zhang Y, Lin C, Chen R, et al. Association analysis of SOCS3, JAK2 and STAT3 gene polymorphisms and genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Chinese population. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2022;14(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00774-w>
5. Hillman ET, Lu H, Yao T, et al. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes and Environments*. 2017;32(4):300-313. DOI: <https://doi.org/10.1264/jsme2.ME17017>
6. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19:55-71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
7. Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):103. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
8. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition*. 2020;123(10):1127-1137. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114520000380>
9. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*. 2019;99(4):1877-2013. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
10. Ni J, Wu GD, Albenberg L, et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2017;14(10):573-584. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>
11. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Jiao Y, et al. The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont-driven colitis. *Cell*. 2020;182(2):447-462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.048>
12. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell*. 2016;167(5):1339-1353. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.043>
13. Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, et al. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: an update. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(32):7186-7202. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i32.7186>
14. Zhang Z, Mocanu V, Cai C, et al. Impact of fecal microbiota transplantation on obesity and metabolic syndrome – a systematic review. *Nutrients*. 2019;11(10):2291. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11102291>
15. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature Medicine*. 2017;23(7):850-858. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4345>
16. Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, et al. The role of the microbiome for human health: From basic science to clinical applications. *European Journal of Nutrition*. 2018;57:1-14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1703-4>
17. Stremmel W, Schmidt KV, Schuhmann V, et al. Blood trimethylamine-N-oxide originates from microbiota mediated breakdown of phosphatidylcholine and absorption from small intestine. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0170742. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170742>
18. Dumas ME, Rothwell AR, Hoyles L, et al. Microbial-host co-metabolites are prodromal markers predicting phenotypic heterogeneity in behavior, obesity, and impaired glucose tolerance. *Cell Reports*. 2017;20(1):136-148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.039>
19. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metabolism*. 2016;24(1):41-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005>
20. Allin KH, Tremaroli W, Caesar R, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with

prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810-820. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>

21. Ottosson P, Brankvoll L, Erickson U, et al. Relationship between BMI-associated plasma metabolite profile and gut microbiota. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(4):1491-1501. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02114>

22. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-Mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis. *Cell Metabolism*. 2009;10(3):167-177. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001>

23. Pokrovskaya EV, Shamkhalova MS, Shestakova MV. The new views on the state of the gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2019;22(3):253-262. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM10194>

24. Koeth R, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*. 2013;19(5):576-585. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3145>

25. Caparros E, Wist R, Charles M, et al. Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1949096. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1949096>

26. Anand S, Kaur H, Mande SS. Comparative In Silico Analysis of Butyrate Production Pathways in Gut Commensals and Pathogens. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:1945. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01945>

27. Deng K, Shuai M, Zhang Z, et al. Temporal Relationship among Adiposity, Gut Microbiota, and Insulin Resistance in a Longitudinal Human Cohort. *BMC Medicine*. 2022;20:171. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02376-3>

28. Kaplan RC, Wang Z, Usyk M, et al. Gut Microbiome Composition in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos Is Shaped by Geographic Relocation, Environmental Factors, and Obesity. *Genome Biology*. 2019;20:219. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1831-z>

29. Pedrego DAM, Jensen MD, Van Dyke CT, et al. Gut Microbial Carbohydrate Metabolism Hinders Weight Loss in Overweight Adults Undergoing Lifestyle Intervention with a Volumetric Diet. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(8):1104-1110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.019>

30. Liu F, Li P, Chen M, et al. Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase Bifidobacterium but Reduce Butyrate Producing Bacteria with Adverse Glycemic

Metabolism in Healthy Young Population. *Scientific Reports*. 2017;7:11789. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10722-2>

31. Wang TY, Zhang XQ, Chen AL, et al. A Comparative Study of Microbial Community and Functions of Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Obesity and Healthy People. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2020;104:7143-7153. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10689-7>

32. Shenderov BA, Yudin SM, Zagaynova AV, et al. The role of commensal gut bacteria in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease: *Akkermansia muciniphila*. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;11:4-13. Russian.

33. Sitkin SI, Vakhitov TY, Tkachenko EI, et al. Gut microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;1:8-30. Russian.

34. Sitkin SI, Vakhitov TYa, Demyanova EV. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):396-425. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425>

35. Kim AD, Lepekhova SA, Chashkova EY, et al. Results of the microbiota assessment in experimental ulcerative colitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(1):59-66. Russian. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-59-66>

36. Kovaleva AL, Ulyanin AI, Kiselyova OYu, et al. Treatment of autonomous intestinal neuropathy in critical care by prucalopride and multi-strain probiotic. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):88-100. Russian. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-88-100>

37. Lagutina SN, Zuykova AA, Dobrynina IS, et al. Features of the intestinal microbiome in patients with coronary heart disease and metabolic disorders. *Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem Region*. 2022;87:20-24. Russian.

38. Melikhova SP, Zuykova AA, Shevtsova VI. Calculation of comorbidity indices in type 2 diabetes mellitus as a complication of the metabolic syndrome. *Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik*. 2018;7(S1):68-69. Russian.

39. Khavkin AI, Volynets GV, Nikitin AV. The relationship of the gut microbiome and metabolism of bile acids. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(1):53-60. Russian. DOI: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-1-53-60>

40. Plotnikova EY, Krasnov OA. Gut microbial landscape and metabolic syndrome – what do they have in common? *Vestnik kluba pankreatologov*. 2016;12(112):64-73. Russian.

41. Fadiencko GD, Nikiforova YaV. Human microbiome: general information and clinical significance of digestive canal eubiosis. *Sovremennaya gastroenterologiya*. 2019;5(109):65-74. Russian. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-5-65>

42. Hurt RT, Wilson T. Geriatric obesity: evaluating the evidence for the use of flavonoids to promote weight loss. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*. 2012;31(3):269-289. DOI: <https://doi.org/10.1080/21551197.2012.698222>

43. Etxeberria U, Arias N, Boqué N, et al. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2017;26(6):651-660. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.01.002>

44. Zhao M, Cai H, Jiang Z, et al. Glycerol-Monolaurate-Mediated Attenuation of Metabolic Syndrome is Associated with the Modulation of Gut Microbiota in High-Fat-Diet-Fed Mice. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2019;63(18):e1801417. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801417>

45. Kelly JR, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. *Annals of Epidemiology*. 2016;26(5):366-372. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.02.008>

Статья поступила в редакцию 24 августа 2022 г.

Поступила после доработки 10 ноября 2022 г.

Принята к печати 25 декабря 2022 г.

Received 24 August 2022

Revised 10 November 2022

Accepted 25 December 2022

Информация об авторах

Павел Андреевич Чижков, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: qooleer@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-0579>.

Светлана Николаевна Лагутина, ординатор по научной специальности 31.08.54 – Общая врачебная практика ФГБОУ ВО «Воронежский

государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: svlagutina97@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3730-5265>.

Юлия Александровна Котова, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинично-лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: kotova_u@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0236-2411>.

Михаил Юрьевич Сыромятников, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры генетики, цитологии и биоинженерии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: mihan.vrn@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9028-0613>.

Василий Николаевич Попов, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой генетики, цитологии и биоинженерии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: pv@bio.vsu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686>.

Анна Александровна Зуйкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация, E-mail: zuikova@vrngmu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5378-4959>.

Information about the authors

Pavel A. Chizhkov, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Voronezh State University, Voronezh, Russia, E-mail: qooleer@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-0579>.

Svetlana N. Lagutina, Resident in Scientific Specialty 31.08.54 – General Medical Practice, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: svlagutina97@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3730-5265>.

Yuliya A. Kotova, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: kotova_u@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0236-2411>.

Mikhail Yu. Syromyatnikov, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Associate Professor at

the Department of Genetics, Cytology and Bioengineering, Voronezh State University, Voronezh, Russia, E-mail: mihan.vrn@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9028-0613>.

Vasily N. Popov, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Genetics, Cytology and Bioengineering, Voronezh State University,

Voronezh, Russia, E-mail: pvn@bio.vsu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686>.

Anna A. Zuykova, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, E-mail: zuikova@vrngmu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5378-4959>.