

Научная статья

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-66>

Особенности микробиома толстой кишки у пациентов с ожирением при его различных фенотипах (оригинальная статья)

Гапонов А.М.^{1,2}, Волкова Н.И.³, Ганенко Л.А.^{3✉}, Набока Ю.Л.³, Маркелова М.И.⁴, Сinyaгина М.Н.⁴, Харченко А.М.⁴, Хуснутдинова Д.Р.⁴, Румянцев С.А.^{1,5}, Тутельян А.В.^{1,2,6}, Макаров В.В.⁷, Юдин С.М.⁷, Шестопалов А.В.^{1,2,5}

¹Центр цифровой и трансляционной биомедицины «Центр молекулярного здоровья», Москва, Россия;

²Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия;

³Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия;

⁴Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия;

⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

⁶Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия;

⁷Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками ФМБА, Москва, Россия

Аннотация

Введение. На протяжении последних десятилетий разрабатывается концепция гетерогенности ожирения в зависимости от риска развития кардиометаболических осложнений, т.к. не все пациенты с ожирением склонны к развитию метаболической дисфункции.

Цель работы — изучить особенности микробных сообществ толстой кишки методом метагеномного анализа у пациентов с различными фенотипами ожирения и у здоровых людей.

Материалы и методы. Обследованы 265 человек (44 мужчины и 221 женщина, средний возраст $47,1 \pm 4,8$ года). Сформированы клинические группы: здоровые люди с нормальной массой тела ($n = 129$); пациенты с ожирением ($n = 136$), в том числе с метаболически здоровым ($n = 40$) и метаболически нездоровым ($n = 55$). Количественная и качественная оценка состояния микробиома кишечника выполнена путём метагеномного анализа. Из образцов кала выделяли ДНК и проводили секвенирование переменного участка v3-v4 гена 16S рРНК.

Результаты. Выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия количественных и качественных показателей изучаемых флотипов микроорганизмов толстой кишки у здоровых людей без ожирения и у пациентов с разными фенотипами ожирения.

Обсуждение. У пациентов с ожирением повышено количество *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и снижено содержание *Actinobacteria*, *Firmicutes*, TM7 (*Saccharibacteria*), *Fusobacteria*, а также чаще верифицируются флотипы *Tenericutes*, *Planctomycetes* и *Lentisphaerae* по сравнению с показателями у здоровых людей. У пациентов с метаболически здоровым ожирением в микробиоме толстой кишки реже регистрируется флотип *Lentisphaerae*, наблюдается повышение количества *Firmicutes* и снижение *Bacteroidetes* по сравнению с показателями при метаболически нездоровом ожирении.

Выводы. Полученные данные демонстрируют изменения микробиома толстой кишки у пациентов с разными фенотипами ожирения.

Ключевые слова: метагеномное секвенирование, микробиом кишечника, ожирение

Этическое утверждение. Исследование проводилось при информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами РНИМУ им. Н.И. Пирогова и РостГМУ.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках договора № 0373100122119000041 по проекту «Создание банка биообразцов сыворотки крови и фекалий от здоровых доноров и пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа, нарушением мукозального барьера желудочно-кишечного тракта с целью выявления кандидатных видонеспецифических медиаторов систем quorum sensing микробиоты человека, модулирующих эндокринную и метаболическую функцию жировой ткани».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Гапонов А.М., Волкова Н.И., Ганенко Л.А., Набока Ю.Л., Маркелова М.И., Сinyaгина М.Н., Харченко А.М., Хуснутдинова Д.Р., Румянцев С.А., Тутельян А.В., Макаров В.В., Юдин С.М., Шестопалов А.В. Особенности микробиома толстой кишки у пациентов с ожирением при его различных фенотипах (оригинальная статья). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98(2): 144–155.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-66>

Characteristics of the colonic microbiome in patients with different obesity phenotypes (the original article)

Andrey M. Gaponov^{1,2}, Natalia I. Volkova³, Liliya A. Ganenko^{3✉}, Yulia L. Naboka³,
Maria I. Markelova⁴, Maria N. Siniagina⁴, Anastasia M. Kharchenko⁴,
Dilyara R. Khusnutdinova⁴, Sergey A. Roumiantsev^{1,5}, Aleksey V. Tutelyan^{1,2,6},
Valentin V. Makarov⁷, Sergey M. Yudin⁷, Alexander V. Shestopalov^{1,2,5}

¹Institute of Digital and Translational Biomedicine, Center for Molecular Health, Moscow, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁴Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁶Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

⁷Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The concept of heterogeneity in obesity depending on the risk of developing cardiometabolic complications has garnered attention in recent decades, since not everyone with obesity goes on to develop metabolic dysfunction.

The aim of the work is to study specific characteristics of colonic microbial communities in patients with different obesity phenotypes and in healthy individuals by employing metagenomics methods.

Materials and methods. A total of 265 individuals (44 men and 221 women; mean age 47.1 ± 4.8 years) were enrolled in the study. They were further divided into clinical groups: Healthy normal-weight individuals ($n = 129$); patients with obesity ($n = 136$), including metabolically healthy obesity ($n = 40$) and metabolically unhealthy obesity ($n = 55$). Quantitative and qualitative assessment of the intestinal microbiome was based on metagenomic analysis. Fecal samples were used to isolate DNA and perform sequencing of the variable v3-v4 region of the 16S rRNA gene.

Results. The study revealed statistically significant ($p < 0.05$) differences between quantitative and qualitative variables in studied phylotypes of colonic microorganisms in healthy individuals without obesity and in patients with different obesity phenotypes.

Discussion. Patients with obesity had higher levels of *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* and lower levels of *Actinobacteria*, *Firmicutes*, TM7 (*Saccharibacteria*), *Fusobacteria*, and more frequently detected phyla *Tenericutes*, *Planctomycetes* and *Lentisphaerae* compared to healthy individuals. Metabolically healthy obese patients had more rarely detected phylum *Lentisphaerae* in their colonic microbiome, increased numbers of *Firmicutes* and reduced numbers of *Bacteroidetes* compared to metabolically unhealthy obese patients.

Conclusion. The findings demonstrate alterations in the colonic microbiome in patients with different obesity phenotypes.

Keywords: metagenomic sequencing, colonic microbiome, obesity

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committees of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University and Rostov State Medical University.

Funding source. The work was performed under contract No. 0373100122119000041 for the project "Creation of a bank of blood serum and fecal samples from healthy donors and patients with obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, impaired mucosal barrier of the gastrointestinal tract with the aim of identifying candidate species-specific mediators of quorum sensing microbiota systems human modulating endocrine and metabolic function of adipose tissue".

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Gaponov A.M., Volkova N.I., Ganenko L.A., Naboka Yu.L., Markelova M.I., Siniagina M.N., Kharchenko A.M., Khusnutdinova D.R., Rumyantsev S.A., Tutelyan A.V., Makarov V.V., Yudin S.M., Shestopalov A.V. Characteristics of the colonic microbiome in patients with different obesity phenotypes (the original article). *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2021;98(2): 144–155.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-66>

Актуальность

Распространённость ожирения во всём мире за последние 40 лет увеличилась почти втрое. Осложнения, связанные с ожирением, такие как сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия и артериальная гипертензия, снижают качество и продолжительность жизни человека, а также существенно увеличивают расходы здравоохранения [1]. Однако в некоторых исследованиях показано, что ожирение не всегда влечёт за собой метаболические нарушения и повышенный риск кардиометаболических осложнений. Такой фенотип ожирения в научной литературе получил название «метаболически здоровое ожирение» (МЗО) [2]. Из-за отсутствия общепризнанных критериев для определения МЗО его распространённость широко варьирует в исследованиях — от 3 до 57% среди пациентов с ожирением [1].

Известен ряд факторов, влияющих на этиологию и патогенез ожирения, включающих диету, образ жизни, условия окружающей среды, генетическую предрасположенность и др. Однако ни один из них не объясняет стремительный рост распространённости ожирения, поэтому поиск новых причин продолжается.

Значительное внимание исследователей привлекает участие микробиома кишечника в развитии ожирения [3]. Около 70% микроорганизмов (МО), населяющих организм человека, обитает в толстой кишке, где плотность только бактериальных клеток оценивается от 10^{11} до 10^{12} на 1 мл содержимого. Количество микробных генов, ответственных за продукцию, в том числе многочисленных метаболитов в кишечнике, превышает 3 млн. В то же время геном человека состоит примерно из 23 тыс. генов [5]. Поэтому в контексте глобальной эпидемии ожирения большой интерес представляет понимание того, как именно микробные метаболиты изменяют метаболический профиль человека [3]. P.J. Turnbaugh и соавт. в 2006 г. выполнили одно из первых исследований, в котором удалось показать связь состояния микробиоты кишечника с увеличением массы тела [5]. Сегодня предложены различные механизмы влияния микробиома кишечника на метаболический гомеостаз человека. Среди них — продукция короткоцепочечных жирных кислот, метаболическая эндотоксемия, окисление жирных кислот, участие в липогенезе, регуляции аппетита и др. [6].

В течение многих лет учёные исследовали микробиоту кишечника, но одна из главных трудностей заключалась в культивировании ограниченного спектра МО. Новые технологии позволили исследователям филогенетически идентифицировать и количественно определить компоненты микробиома кишечника путём анализа нуклеиновых кислот. Большинство из этих методов основаны на экстракции ДНК и амплификации гена *16S* рибосомной

РНК. В настоящее время установлено, что доминирующими филотипами микробиома кишечника являются *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*, причём 2 первых филотипа составляют 90% микробиома кишечника [7]. Имеются данные о том, что ожирение связано с более высоким уровнем двух филотипов — *Firmicutes* и *Actinobacteria* и снижением численности *Bacteroidetes* и *Verrucomicrobia* [8].

Цель исследования — изучить особенности микробных сообществ толстой кишки методом метагеномного анализа у пациентов с различными фенотипами ожирения и у здоровых людей.

Материалы и методы

Когортное одномоментное исследование проведено на базе центра цифровой и трансляционной биомедицины ООО «Центр молекулярного здоровья», кафедры внутренних болезней № 3, центральной научно-исследовательской лаборатории Ростовского государственного медицинского университета и в Казанском (Приволжском) федеральном университете в 2018–2020 гг. Проведение научно-исследовательской работы одобрено ЛНЭК ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 186 от 26.06.2019) и ЛНЭК ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол № 20/19 от 12.12.2019).

С целью минимизации влияния климатических условий, характера питания и этнических факторов на кишечный микробиом в исследовании были включены люди, проживающие на одной территории (Ростовская область и Ростовна-Дону) в летний период. Для реализации цели исследования были обследованы 265 человек: 44 (16,6%) мужчины, 221 (83,4%) женщина, средний возраст $47,1 \pm 4,8$ года.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- отсутствие приема антибиотиков, пребиотических и пробиотических препаратов в течение 3 мес до включения в исследование;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- тяжёлые соматические заболевания (хроническая почечная недостаточность, хроническая печёночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность);
- любые заболевания желудочно-кишечного тракта (в том числе неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздражённого кишечника);
- любое острое заболевание, депрессия, алкоголизм, беременность.

Далее из 265 человек были сформированы две клинические группы: 1-я группа — обследуемые без ожирения и метаболических нарушений (кон-

трольная); 2-я группа — пациенты с ожирением. Для стратификации на основные группы были введены дополнительные критерии.

Дополнительные критерии включения в 1-ю группу:

- индекс массы тела (ИМТ) — 18,5–24,9 кг/м²;
- отсутствие метаболических нарушений (дислипидемии, гипергликемии, гиперурикемии);
- отсутствие артериальной гипертензии.

Дополнительные критерии включения во 2-ю группу:

- ИМТ ≥ 30 кг/м²;
- окружность талии (ОТ) у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см.

В 1-ю группу вошли 129 человек: 15 (11,6%) мужчин, 114 (88,3%) женщин, средний возраст $39,6 \pm 4,2$ года, среднее значение ИМТ $20,8 \pm 2,1$ кг/м², ОТ $74 \pm 5,8$ см.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследуемых

Table 1. Clinical and laboratory profile of the participants

Показатель Indicator		1-я группа Group 1 (n = 129)	2-я группа Group 2 (n = 136)	p
Мужчины / Men	n (%)	15 (11,6)	28 (20,6)	0,6
Женщины / Women	n (%)	114 (88,3)	108 (79,4)	0,6
Возраст, лет / Age, years	M \pm m	39,6 \pm 4,2	54,6 \pm 4,7	0,03
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	Me [min; max]	20,8 [19; 23]	34 [31; 36]	0,02
ОТ, см / Waist, cm	Me [min; max]	74 [69; 75,5]	100 [95; 103]	0,01
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mm Hg	Me [min; max]	120,5 [90; 125]	135 [125; 145]	0,03
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. Diasystolic blood pressure, mm Hg	Me [min; max]	74,5 [60; 90]	85 [80; 90]	0,001
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л Fasting plasma glucose, mmol/l	Me [min; max]	3,96 [4,05; 5,1]	5,57 [5,1; 6,93]	0,0001
Общий холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	Me [min; max]	4,5 [4,1; 5,0]	5,42 [4,62; 6,2]	0,6
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/l	Me [min; max]	3,11 [2,4; 3,21]	3,19 [2,6; 3,64]	0,7
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л High-density lipoprotein cholesterol, mmol/l	Me [min; max]	1,93 [1,49; 2,24]	1,23 [1,11; 1,39]	0,03
Триглицериды, ммоль/л Triglyceride, mmol/l	Me [min; max]	0,79 [0,57; 1,13]	1,65 [1,33; 2,34]	0,001

Таблица 2. Критерии NCEP ATPIII, используемые для определения метаболического статуса пациентов 2-й группы

Table 2. The NCEP ATPIII criteria for assessment of the metabolic status of patients for the 2nd group

Критерий Criterion		Значение Mean
Артериальное давление, мм рт. ст. Blood pressure, mm Hg	систолическое / systolic	> 130
	диастолическое / diastolic	> 85
Триглицериды, ммоль/л Triglyceride, mmol/l		$\geq 1,7$
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л High-density lipoprotein cholesterol, mmol/l	мужчины / men	$< 1,03$
	женщины / female	$< 1,29$
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л Fasting plasma glucose, mmol/l		$\geq 5,6$
ОТ, см Waist, cm	мужчины / men	102
	женщины / female	> 88
Критерии МЗО MHO criteria		< 3 перечисленных выше показателя < 3 of the above indicators

Note. МНО — metabolic health obesity.

Во 2-ю группу вошли 136 пациентов с ожирением: 28 (20,6%) мужчин, 108 (79,4%) женщин, средний возраст $54,6 \pm 4,7$ года, среднее значение ИМТ $33,8 \pm 3,36$ кг/м², ОТ $99,7 \pm 7,3$ см.

Клинико-лабораторная характеристика обследуемых 1-й и 2-й групп представлена в **табл. 1**.

С целью выделения разных фенотипов ожирения на основании критериев NCEP-ATP III (The National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III)¹ пациенты 2-й группы (**табл. 2**) были разделены на 2 подгруппы:

- подгруппа 2a — пациенты с МЗО;
- подгруппа 2b — пациенты с метаболически нездоровым ожирением (МНЗО).

Здоровый метаболический профиль определялся как менее 3 перечисленных показателей [1]. Подгруппы 2a и 2b были сопоставимы по возрасту, ИМТ и ОТ.

В подгруппу 2a вошли 40 пациентов: 6 (15%) мужчин, 34 (85%) женщины, средний возраст $49,5 \pm 5,1$ года, среднее значение ИМТ $33,95$ кг/м², ОТ $101,5$ см. В подгруппу 2b включены 55 пациентов: 11 (20%) мужчин, 44 (80%) женщины, средний возраст $51,3 \pm 3,6$ года, среднее значение ИМТ $33,6$ кг/м², ОТ $98,9$ см. Клинико-лабораторная характеристика пациентов подгрупп 2a и 2b представлена в **табл. 3**.

У всех обследуемых был проведён сбор жалоб, анамнеза, общеклинический осмотр, оценены антропометрические показатели (масса тела, рост, ОТ, ИМТ). Взаимосвязь между пищевым рационом и метаболическим статусом ожирения оценивали с помощью опросника о частоте потребления пищевых продуктов и анализа пищевого дневника. Оценку ИМТ проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2003). ОТ измеряли лентой на уровне середины расстояния между рёберными дугами и гребнями подвздошных костей. Измерение артериального давления проводили ручным тонометром по стандартной методике Н.С. Короткова.

У обследуемых всех групп с целью оценки состояния углеводного обмена однократно определяли уровень глюкозы плазмы натощак, иммунореактивного инсулина и рассчитывали индекс инсулиновой резистентности по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) \times инсулин натощак (Ед/л)/22,5. Липидный обмен оценивали путём определения общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов в сыворотке крови. Инсулин определяли на анализаторе «Magpix» («BioRad») с использованием набора «Milliplex: Human Adipokine Magnetic Bead Panel 2».

¹ NCEP АТРІІІ — Третий отчёт Комиссии экспертов по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии в рамках Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США (NCEP АТРІІІ — National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III).

Биохимические исследования выполняли на спектрофотометре «Hitachi U-2900» с наборами реагентов «Ольвекс Диагностикум». Сбор образцов фекалий проводили согласно рекомендациям [9]. Метагеномный анализ сообщества кишечника осуществляли на базе Междисциплинарного центра коллективного пользования Казанского федерального университета. ДНК из образцов кала выделяли с использованием набора «QIAamp DNA stool mini kit» («Qiagen»). Секвенирование варибельного участка v3-v4 гена *16S* рРНК проводили на платформе «Illumina MiSeq». Полученные последовательности генов *16S* рРНК были проанализированы с помощью программы «QIIME v.1.9.1» с использованием референсной базы данных «Greengenes v.13.8» с 97% порогом сходства между последовательностями. Относительная представленность бактериальных таксонов в общем пуле ридов указана в долях (от 0 до 1), которые были рассчитаны на основе количества картированных ридов для каждого таксона. Для оценки альфа-разнообразия бактериального сообщества были вычислены значения индексов филогенетического разнообразия Шеннона, Симпсона и Чао 1.

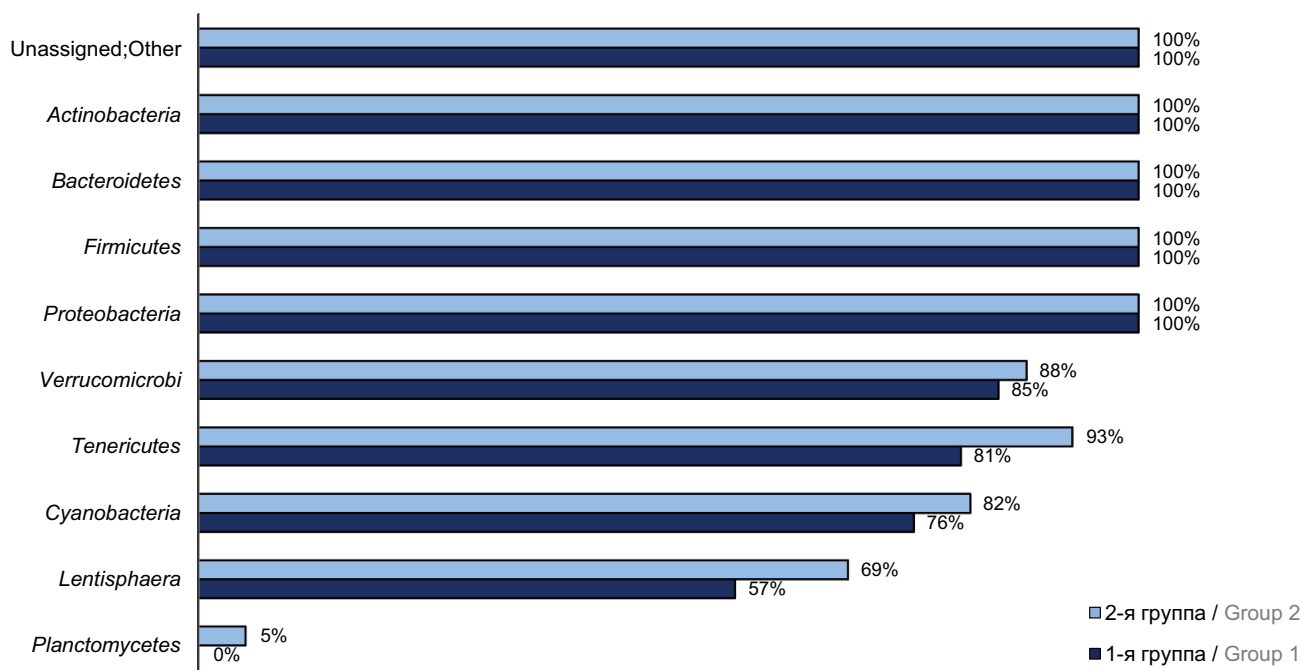
Статистические расчёты выполняли в R-версии программы «RStudio v.3.2». Проверка данных на нормальность распределения была выполнена с помощью теста Шапиро–Уилка. В качестве описательных статистик для количественных показателей рассчитаны средние \pm средние квадратические отклонения; медиана и квартили (25%, 75%); минимальные и максимальные значения в выборке. Сравнение средних уровней в группах проводилось с помощью теста Манна–Уитни, частот (%) — с помощью точного теста Фишера. Сравнение частот обнаружения филоотипов, верифицированных в толстой кишке, в группах проводилось с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму. Сравнение медиан количественных характеристик изучаемых филоотипов и МО, верифицированных в толстой кишке, в группах проведено с помощью теста Крускала–Уоллиса (парные апостериорные сравнения — по методу Немени). Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У обследуемых 1-й и 2-й групп в микробиоме кишечника преобладали шесть филоотипов МО: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и неидентифицированный филоотип Unassigned;Other. Группы Unassigned представляли последовательности, для которых совпадения в референсной базе данных не обнаружены, т.е. это могут быть как ещё неизвестные бактерии, так и артефакты секвенирования. Помимо вышеуказанных филоотипов, в группе

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов 2а и 2б подгрупп ($M \pm m$)
Table 3. Clinical and laboratory characteristics of patients 2a and 2b subgroups ($M \pm m$)

Показатель Indicator	Подгруппа 2а Subgroup 2a (n = 40)	Подгруппа 2б Subgroup 2b (n = 55)	p
Мужчины / Men	6 (15%)	11 (20%)	0,6
Женщины / Women	34 (85%)	44 (80%)	0,6
Возраст / Age	49,05 ± 5,1	51,3 ± 3,6	0,7
ИМТ, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	34 ± 3,98	33,6 ± 3,39	0,8
ОТ, см / Waist, cm	102 ± 8,37	98,9 ± 7,63	0,1
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mm Hg	116 ± 11,5	143 ± 10,1	<0,0001
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. Diasystolic blood pressure, mm Hg	74,4 ± 7,53	90,2 ± 7,7	<0,0001
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л Fasting plasma glucose, mmol/l	4,87 ± 0,5	7,72 ± 2,36	<0,0001
Иммунореактивный инсулин, пг/мл Immunoreactive insulin, pg/ml	470 ± 565	550 ± 439	0,1
Индекс инсулиновой резистентности Index of insulin resistance	10,3 ± 12,3	20,4 ± 20,5	0,0003
Общий холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	5,28 ± 1,16	5,67 ± 1,37	0,1
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/l	3,28 ± 0,91	3,05 ± 1,33	0,3
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л High-density lipoprotein cholesterol, mmol/l	1,38 ± 0,29	1,27 ± 0,29	0,04
Триглицериды, ммоль/л Triglyceride, mmol/l	1,25 ± 0,54	2,58 ± 1,14	<0,0001



Частота обнаружения некоторых филотипов МО в фекалиях обследуемых.

*p < 0,05 по сравнению с 1-й группой.

The frequency of detection of some MO phylotypes in feces of the participants.

*p < 0.05 as compared with the 1st group.

контроля и в группе пациентов с ожирением по признаку частот обнаружения преобладали *Tenericutes* (81 и 93% соответственно) и *Cyanobacteria* (76 и 82% соответственно). Для 3 филогенов: *Tenericutes* ($p = 0,007$), *Planctomycetes* ($p = 0,03$), *Lentisphaerae* ($p = 0,047$) выявлены значимые отличия по изучаемому признаку (рисунки).

При проведении сравнительного анализа количественных показателей 1-й и 2-й групп значимые ($p < 0,05$) отличия были обнаружены для 7 филогенов (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria*, ТМ 7 (*Saccharibacteria*), *Fusobacteria*) МО, но они носили разнонаправленный характер (табл. 4). Так, в группе больных с ожирением для 3 филогенов (*Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria*) регистрировали повышение ($p < 0,05$) изучаемых показателей, а для 4 филогенов (*Actinobacteria*, *Firmicutes*, ТМ 7 (*Saccharibacteria*), *Fusobacteria*) — снижение.

Для оценки альфа-разнообразия были рассчитаны индексы филогенетического разнообразия, Шеннона, Симпсона и Чао 1 (табл. 5). Значимые различия между группами контроля и пациентов с

ожирением были обнаружены для индекса филогенетического разнообразия и индекса Чао 1, что свидетельствует о снижении альфа-разнообразия в образцах кала пациентов с ожирением. Однако индекс Шеннона не различался между группами и был значительно выше по сравнению с опубликованными ранее данными для сопоставимой группы пациентов с нарушениями углеводного обмена [10]. Однако такие значения индекса Шеннона не являются экстремальными и встречаются в литературе для образцов кала здоровых людей [11, 12].

При анализе частот обнаружения изучаемых филогенов МО у пациентов с МЗО и МНЗО значимые отличия обнаружены лишь для *Lentisphaerae*, данный филогенотип реже ($p = 0,03$) регистрировался в подгруппе 2b. При анализе количественных показателей значимые ($p = 0,03$) отличия были выявлены для *Bacteroidetes* с повышением их показателей и *Firmicutes* — со снижением показателей в подгруппе 2b.

Были проанализированы частоты обнаружения изучаемых филогенов МО в подгруппах 2a и 2b по сравнению с аналогичными показателями у здоровых людей (1-я группа) (табл. 6). Выявлены общие тенденции, заключающиеся в 100% обна-

Таблица 4. Значимые отличия количественных показателей для отдельных филогенов МО в кишечнике у обследуемых, Me [min; max]

Table 4. Significant differences in quantitative variables for some MO phylotypes in the participants' colon, Me [min; max]

Филогены Phylotypes	1-я группа Group 1 (n = 129)	2-я группа Group 2 (n = 136)	p
<i>Bacteroidetes</i>	0,3 [0,2; 0,43]	0,38 [0,3; 0,47]	0,0001
<i>Proteobacteria</i>	0,014 [0,0087; 0,028]	0,025 [0,013; 0,052]	<0,0001
<i>Cyanobacteria</i>	0,00027 [0,00014; 0,0014]	0,00059 [0,00021; 0,002]	0,02
<i>Actinobacteria</i>	0,023 [0,012; 0,055]	0,0098 [0,0054; 0,021]	<0,0001
<i>Firmicutes</i>	0,59 [0,48; 0,68]	0,52 [0,43; 0,59]	<0,0001
ТМ7 (<i>Saccharibacteria</i>)	0,000069 [0,000069; 0,00014]	0,00013 [0,00007; 0,00021]	0,04
<i>Fusobacteria</i>	0,000074 [0,000069; 0,00021]	0,00028 [0,000074; 0,0012]	0,007

Таблица 5. Индексы филогенетического разнообразия МО в 1-й и 2-й группах ($M \pm SD$)

Table 5. Indices of the MO phylogenetic diversity in the 1st and 2nd groups ($M \pm SD$)

Индекс Index	1-я группа Group 1 (n = 129)	2-я группа Group 2 (n = 136)	p
Индекс филогенетического разнообразия Phylogenetic diversity index	42,92 ± 7,45	40,30 ± 7,41	0,00111
Индекс Чао 1 Chao1 index	4114,3 ± 1282,0	3771,2 ± 1539,1	0,00705
Индекс Шеннона Shannon index	7,73 ± 0,81	7,60 ± 0,94	0,09153
Индекс Симпсона Simpson index	0,97 ± 0,02	0,97 ± 0,02	0,2184
Число операционных таксономических единиц Number of operational taxonomic units	1993,1 ± 549,67	1895,7 ± 706,28	0,06655

ружении в микробиоме кишечника 5 филотипов (Unassigned; Other, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*) и отсутствием 4 филотипов (*Planctomycetes*, WPS-2 (*Eremiobacterota*), *Gemmatimonadetes* и *Acidobacteria*). В 1-й группе, подгруппах 2a и 2b также по признаку частот обнаружения доминировали *Verrucomicrobia*, *Tenericutes*,

Cyanobacteria. Причём в подгруппе 2a *Tenericutes* и *Lentisphaerae* регистрировали значимо чаще ($p = 0,002$, $p = 0,0009$ соответственно), чем в подгруппе 2b и 1-й группе.

При анализе количественных показателей в исследуемых группах также обнаружены общие тенденции. Количественные характеристики фило-

Таблица 6. Сравнение частот обнаружения филотипов МО у обследуемых 1-й группы, 2a и 2b подгрупп, абс. (%)

Table 6. Comparison of detection frequencies for MO phylotypes in the participants of the 1st group, subgroups 2a and 2b, abs. (%)

Филотипы Phylotypes	1-я группа Group 1	Подгруппа 2a Subgroup 2a	p_{1-2a}	Подгруппа 2b Subgroup 2b	p_{1-2b}
Unassigned;Other	129 (100)	40 (100)	–	55 (100)	–
<i>Actinobacteria</i>	129 (100)	40 (100)	–	55 (100)	–
<i>Bacteroidetes</i>	129 (100)	40 (100)	–	55 (100)	–
<i>Firmicutes</i>	129 (100)	40 (100)	–	55 (100)	–
<i>Proteobacteria</i>	129 (100)	40 (100)	–	55 (100)	–
<i>Verrucomicrobia</i>	110 (85)	35 (88)	1	47 (85)	1
<i>Tenericutes</i>	104 (81)	40 (100)	0,002	50 (91)	0,1
<i>Cyanobacteria</i>	98 (76)	34 (85)	0,8	45 (82)	0,9
<i>Lentisphaerae</i>	73 (57)	35 (88)	0,0009	36 (65)	0,3
<i>Euryarchaeota</i>	55 (43)	20 (50)	0,9	20 (36)	0,9
<i>Elusimicrobia</i>	37 (29)	17 (42)	0,24	11 (20)	0,27
TM7 (<i>Saccharibacteria</i>)	37 (29)	9 (22)	0,54	7 (13)	0,07
<i>Synergistetes</i>	31 (24)	6 (15)	0,6	16 (29)	0,6
<i>Fusobacteria</i>	25 (19)	9 (22)	1	14 (25)	1
<i>Bacteria</i> ;Other	8 (6)	3 (8)	1	6 (11)	1
<i>Crenarchaeota</i>	5 (4)	4 (10)	0,44	0	0,44
<i>Chloroflexi</i>	1 (1)	0	1	0	1
<i>Parvarchaeota</i>	1 (1)	0	1	0	1
WS3 (<i>Latescibacteria</i>)	1 (1)	0	1	0	1
<i>Spirochaetes</i>	0	1 (2)	0,7	1 (2)	0,7
<i>Acidobacteria</i>	0	0	–	1 (2)	0,6
<i>Planctomycetes</i>	0	0	–	0	–
WPS-2 (<i>Eremiobacterota</i>)	0	0	–	0	–
<i>Gemmatimonadetes</i>	0	0	–	0	–

Примечание. Парные сравнения осуществлялись с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму, «–» — нет вариаций для вычисления p .

Note. Pairwise comparisons were performed by using Fisher's exact test and the Holm correction for multiple comparisons; "–" – no variations for calculation of p .

Таблица 7. Значимые отличия количественных показателей микробиома кишечника у обследуемых, Ме [min; max]

Table 7. Significant differences in intestinal microbiome quantitative variables among the participants, Me [min; max]

Филотипы Phylotypes	1-я группа Group 1	Подгруппа 2a Subgroup 2a	p_{1-2a}	Подгруппа 2b Subgroup 2b	p_{1-2b}
Unassigned;Other	0,021 [0,014; 0,028]	0,038 [0,019; 0,047]	<0,0001	0,028 [0,017; 0,041]	0,03
<i>Actinobacteria</i>	0,023 [0,012; 0,055]	0,013 [0,0076; 0,027]	0,009	0,011 [0,0061; 0,021]	<0,0001
<i>Bacteroidetes</i>	0,3 [0,2; 0,43]	0,35 [0,26; 0,42]	0,6	0,43 [0,34; 0,5]	<0,0001
<i>Firmicutes</i>	0,59 [0,48; 0,68]	0,56 [0,48; 0,59]	0,2	0,46 [0,38; 0,54]	<0,0001
<i>Proteobacteria</i>	0,014 [0,0087; 0,028]	0,019 [0,0092; 0,043]	0,31	0,027 [0,021; 0,055]	<0,0001
<i>Fusobacteria</i>	0,000074 [0,000069; 0,00021]	0,00015 [0,000072; 0,00021]	0,7	0,00055 [0,00014; 0,0018]	0,01

типа Unassigned;Other были значимо повышены, а *Actinobacteria* — снижены в подгруппах 2a и 2b по сравнению с 1-й группой. Однако только в подгруппе 2b ещё были выявлены статистически значимые отличия по 4 филотипам. В частности, количественные характеристики для *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Fusobacteria* были значимо ($p < 0,05$) выше, а для *Firmicutes* — ниже по сравнению с аналогичными показателями в подгруппе 2a и в 1-й группе (табл. 7).

Обсуждение

По результатам анкетирования и анализа пищевого дневника в нашем исследовании значимой разницы в общем потреблении энергии и макро-нутриентов у лиц с двумя фенотипами ожирения не выявлено, что согласуется с результатами большинства других исследований [13]. Однако данные литературы в отношении роли питания в развитии фенотипа МЗО противоречивы [14]. Имеющиеся в настоящее время клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что изменения в микробиоме толстой кишки могут являться потенциальным патогенетическим фактором развития ожирения и метаболического синдрома.

Исследования, проведённые на животных моделях и на людях с ожирением, подтвердили специфические изменения в составе микробиома кишечника, однако полученные результаты противоречивы. Так, часть исследователей выявила снижение количества *Bacteroidetes* и увеличение числа *Firmicutes* при ожирении [15, 16]. А. Schwiertz и соавт., напротив, сообщили о значительном увеличении количества *Bacteroidetes* у лиц с ожирением и избыточной массой тела [17]. S.H. Duncan и соавт. вообще не нашли корреляцию между ИМТ и изменениями в соотношении *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [18].

Проведённое нами исследование выявило количественные и качественные изменения в микробиоме кишечника как у лиц с ожирением по сравнению со здоровыми людьми, так и между пациентами с разными фенотипами ожирения. При сравнении количественных показателей изучаемых филотипов МО толстой кишки у здоровых людей и пациентов с ожирением были зарегистрированы разнонаправленные статистически значимые отличия для 7 филотипов: повышение изучаемых показателей для *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria* и снижение — для *Actinobacteria*, *Firmicutes*, TM7 (*Saccharibacteria*), *Fusobacteria*. Несмотря на значимые различия количественных показателей вышеуказанных филотипов, статистически значимые отличия частот их обнаружения в 1-й и 2-й группах не обнаружены. В то же время в группе пациентов с ожирением достоверно чаще ($p < 0,05$) верифицировали *Tenericutes*, *Planctomycetes* и *Lentisphaerae*.

По данным проведённого нами исследования,

частота обнаружения филотипа *Cyanobacteria* в группе контроля и в группе пациентов с ожирением составила 76 и 82% соответственно. Однако, по данным литературы, у людей филотип *Cyanobacteria* в образцах фекалий присутствует в незначительном количестве. Вероятно, в данном исследовании просеквенировались хлоропласты растений из потреблённой пищи людей, т.к. исследование проводилось в летний период, когда растительная пища составляет большую часть пищевого рациона [19].

На сегодняшний день проведено незначительное количество исследований, изучавших роль микробиома кишечника в развитии МЗО. В одном из экспериментальных исследований показано, что микробиом кишечника у мышей с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с мышами с МЗО характеризовался 20% уменьшением содержания *Firmicutes* в пользу *Bacteroidetes* со стабильной частотой встречаемости *Actinobacteria* [20]. В нашем исследовании частота встречаемости изучаемых филотипов МО у пациентов с МЗО и МНЗО отличалась только для филотипа *Lentisphaerae*, встречаемость которого была статистически значимо выше у пациентов с МНО. Однако при анализе количественных показателей 24 изучаемых филотипов в подгруппах пациентов с МЗО и МНЗО были выявлены статистически значимые отличия ($p = 0,03$) для двух из них, а именно — *Bacteroidetes* были повышены, а *Firmicutes* снижены в подгруппе больных МНЗО.

Таким образом, микробиом толстой кишки у здоровых людей имеет определённые отличия от такового при ожирении и его различных фенотипах. Однако для установления микробных биомаркёров ожирения и его фенотипов необходимы дальнейшие исследования с анализом не только филотипов МО, верифицированных в кишечнике, но и родовых и видовых характеристик их представителей.

Выводы

1. У здоровых взрослых людей и пациентов с ожирением (на примере жителей Ростова-на-Дону и Ростовской области) в микробиоме кишечника в 100% случаев регистрируют 5 филотипов МО (Unassigned;Other, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*), филотип *Verrucomicrobia* обнаружен у 85 и 88% обследованных соответственно, филотип *Tenericutes* — у 81 и 93%.
2. У пациентов с ожирением в микробиоме кишечника значимо ($p < 0,05$) повышены частоты обнаружения *Tenericutes*, *Planctomycetes* и *Lentisphaerae* по сравнению с аналогичными показателями у здоровых обследуемых.
3. У пациентов с ожирением в микробиоме кишечника статистически значимо ($p < 0,05$) повышены количественные показатели для

- Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и снижены — для *Actinobacteria*, *Firmicutes*, ТМ 7 (*Saccharibacteria*), *Fusobacteria* по сравнению с аналогичными у здоровых обследуемых.
- У пациентов с фенотипом МЗО в микробиоме кишечника значимо реже ($p = 0,03$) регистрируют филотип *Lentisphaerae* по сравнению с пациентами с МНЗО.
 - У пациентов с фенотипом МНЗО значимо ($p < 0,05$) повышены количественные характеристики для *Bacteroidetes* и снижены — для *Firmicutes* по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с МЗО.
 - Сравнительный анализ по признаку частот обнаружения изучаемых филотипов МО у пациентов с разными фенотипами ожирения и у здоровых людей выявил значимые отличия по двум из них — *Tenericutes* ($p = 0,002$) и *Lentisphaerae* ($p = 0,0009$) только у пациентов с МЗО, но не с МНЗО.
 - У пациентов с МНЗО в микробиоме кишечника значимо ($p < 0,05$) повышены количественные характеристики *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и снижены — *Firmicutes* по сравнению с аналогичными показателями у здоровых людей.
 - У пациентов с МЗО в микробиоме кишечника значимо ($p < 0,05$) повышены значения количественных показателей для неидентифицированного филотипа (Unassigned;Other) и снижены ($p < 0,05$) — для *Actinobacteria* по сравнению с аналогичными показателями у здоровых людей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Iacobini C., Pugliese G., Blasetti Fantauzzi C., Federici M., Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019; 92: 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.009>
- Brandão I., Martins M.J., Monteiro R. Metabolically healthy obesity-heterogeneity in definitions and unconventional factors. *Metabolites*. 2020; 10(2): 48. <https://doi.org/10.3390/metabo10020048>
- Zhi C., Huang J., Wang J., Cao H., Bai Y., Guo J., et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019; 38(11): 1987–98. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03623-x>
- Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A., et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019; 7(1): 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- 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; 444(7122): 1027–31. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- Волкова Н.И., Ганенко Л.А., Головин С.Н. Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения и его метаболического профиля. (Часть II). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019; 14(2): 391–6. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14098>
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T.,

- Mende D.R., et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473(7346): 174–80. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
- Harakeh S.M., Khan I., Kumosani T., Barbour E., Almasaudi S.B., Bahjiri S.M., et al. Gut microbiota: a contributing factor to obesity. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2016; 6: 95. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00095>
 - Меньшиков В.В. *Методики клинических лабораторных исследований*. М.: Лабора; 2009.
 - Егшатын Л.В., Ткачева О.Н., Каштанова Д.А., Дудинская Е.Н., Бойцов С.А. «Маркерные» изменения состава микробиоты кишечника у пациентов с нарушениями углеводного обмена. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; (12): 51–60. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-51-60>
 - Odamaki T., Kato K., Sugahara H., Hashikura N., Takahashi S., Xiao J.Z., et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2016; (16): 90. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5>
 - Nakayama J., Yamamoto A., Palermo-Conde L.A., Higashi K., Sonomoto K., Tan J., et al. Impact of westernized diet on gut microbiota in children on Leyte Island. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 197. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00197>
 - Smith G.I., Mittendorfer B., Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(10): 3978–89. <https://doi.org/10.1172/JCI129186>
 - Camhi S.M., Whitney Evans E., Hayman L.L., Lichtenstein A.H., Must A. Healthy eating index and metabolically healthy obesity in U.S. adolescents and adults. *Prev. Med.* 2015; 77: 23–7. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.04.023>
 - Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005; 102(31): 11070–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>
 - Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol. Life Sci.* 2016; 73(1): 147–62. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2061-5>
 - Schwartz A., Taras D., Schäfer K., Beijer S., Bos N.A., Donus C., et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(1): 190–5. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
 - Duncan S.H., Lobley G.E., Holtrop G., Ince J., Johnstone A.M., Louis P., et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2008; 32(11): 1720–4. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.155>
 - Mitra S., Förster-Fromme K., Damms-Machado A., Scheurenbrand T., Biskup S., Huson D.H., et al. Analysis of the intestinal microbiota using SOLiD 16S rRNA gene sequencing and SOLiD shotgun sequencing. *BMC Genomics*. 2013; 14(Suppl. 5): S16. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-S5-S16>
 - Rial S.A., Karelis A.D., Bergeron K.F., Mounier C. Gut microbiota and metabolic health: The potential beneficial effects of a medium chain triglyceride diet in obese individuals. *Nutrients*. 2016; 8(5): 281. <https://doi.org/10.3390/nu8050281>

REFERENCES

- Iacobini C., Pugliese G., Blasetti Fantauzzi C., Federici M., Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019; 92: 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.009>
- Brandão I., Martins M.J., Monteiro R. Metabolically healthy obesity-heterogeneity in definitions and unconventional factors. *Metabolites*. 2020; 10(2): 48. <https://doi.org/10.3390/metabo10020048>
- Zhi C., Huang J., Wang J., Cao H., Bai Y., Guo J., et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019; 38(11): 1987–98. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03623-x>

4. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggianno G.A.D., Gasbarrini A., et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019; 7(1): 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
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; 444(7122): 1027–31. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
6. Volkova N.I., Ganenko L.A., Golovin S.N. The role of gut microbiota in the development of obesity and its metabolic profile (Part II). *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2019; 14(2): 391–6. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14098> (in Russian)
7. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R., et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473(7346): 174–80. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
8. Harakeh S.M., Khan I., Kumosani T., Barbour E., Almasaudi S.B., Bahijri S.M., et al. Gut microbiota: a contributing factor to obesity. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2016; 6: 95. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00095>
9. Men'shikov V.V. *Clinical Laboratory Techniques [Metodiki klinicheskikh laboratornykh issledovaniy]*. Moscow: Labora; 2009. (in Russian)
10. Egshatyan L.V., Tkacheva O.N., Kashtanova D.A., Dudinskaya E.N., Boytsov S.A. “Marker” changes in the composition of gut microbiota in patients with disorders of carbohydrate metabolism. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; (12): 51–60. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-51-60> (in Russian)
11. Odamaki T., Kato K., Sugahara H., Hashikura N., Takahashi S., Xiao J.Z., et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2016; (16): 90. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5>
12. Nakayama J., Yamamoto A., Palermo-Conde L.A., Higashi K., Sonomoto K., Tan J., et al. Impact of westernized diet on gut microbiota in children on Leyte Island. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 197. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00197>
13. Smith G.I., Mittendorfer B., Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(10): 3978–89. <https://doi.org/10.1172/JCI129186>
14. Camhi S.M., Whitney Evans E., Hayman L.L., Lichtenstein A.H., Must A. Healthy eating index and metabolically healthy obesity in U.S. adolescents and adults. *Prev. Med.* 2015; 77: 23–7. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.04.023>
15. Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005; 102(31): 11070–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>
16. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol. Life Sci.* 2016; 73(1): 147–62. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2061-5>
17. Schwiertz A., Taras D., Schäfer K., Beijer S., Bos N.A., Donus C., et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(1): 190–5. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
18. Duncan S.H., Lobley G.E., Holtrop G., Ince J., Johnstone A.M., Louis P., et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2008; 32(11): 1720–4. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.155>
19. Mitra S., Förster-Fromme K., Damms-Machado A., Scheuerebrand T., Biskup S., Huson D.H., et al. Analysis of the intestinal microbiota using SOLiD 16S rRNA gene sequencing and SOLiD shotgun sequencing. *BMC Genomics*. 2013; 14(Suppl. 5): S16. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-S5-S16>
20. Rial S.A., Karelis A.D., Bergeron K.F., Mounier C. Gut microbiota and metabolic health: The potential beneficial effects of a medium chain triglyceride diet in obese individuals. *Nutrients*. 2016; 8(5): 281. <https://doi.org/10.3390/nu8050281>

Информация об авторах

Гапонов Андрей Михайлович — к.м.н., зав. отделом инфекционной иммунологии Института цифровой и трансляционной биомедицины ООО «Центр молекулярного здоровья», Москва, Россия; зав. лаб. инфекционной иммунологии НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3429-1294>

Волкова Наталья Ивановна — д.м.н., проф.; проректор по научной работе, зав. каф. внутренних болезней №3 РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>

Ганенко Лилия Александровна — ассистент каф. внутренних болезней №3 РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия, ganenko.lilia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3381-9894>

Набока Юлия Лазаревна — д.м.н., проф., зав. каф. микробиологии и вирусологии №1, РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0937-4573>

Маркелова Мария Ивановна — м.н.с. НИЛ «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7445-2091>

Синягина Мария Николаевна — м.н.с. НИЛ «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8138-9235>

Харченко Анастасия Михайловна — м.н.с. НИЛ «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9491-1694>

Хуснутдинова Дилара Рашидовна — м.н.с. НИЛ «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9982-9059>

Information about the authors

Andrey M. Gaponov — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Infectious Immunology, Center of Digital and Translational Biomedicine, Center for Molecular Health, Moscow, Russia; Head, Laboratory of Infectious Immunology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3429-1294>

Natalia I. Volkova — D. Sci. (Med.), Professor, Vice-rector for scientific work, Head, Department of Internal Diseases N 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>

Liliya A. Ganenko — assistant, Department of Internal Diseases N 3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ganenko.lilia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3381-9894>

Yulia L. Naboka — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of microbiology and virology N 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0937-4573>

Maria I. Markelova — junior researcher, Research laboratory “Omics technologies”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7445-2091>

Maria N. Siniagina — junior researcher, Research laboratory “Omics technologies”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8138-9235>

Anastasia M. Kharchenko — junior researcher, Research laboratory “Omics technologies”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9491-1694>

Dilyara R. Khusnutdinova — junior researcher, Research laboratory “Omics technologies”, Institute of Fundamental Medicine and Biology

Румянцев Сергей Александрович — д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор Центра цифровой и трансляционной биомедицины «Центр молекулярного здоровья», Москва, Россия; зав. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7418-0222>

Тутельян Алексей Викторович — д.м.н., член-корр. РАН, зам. директора Центра цифровой и трансляционной биомедицины ООО «Центр молекулярного здоровья» Москва, Россия; зав. отделом молекулярной иммунологии, инфектологии и фармакотерапии и лабораторией молекулярной визуализации НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия; зав. лаб. инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ЦНИИ эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2706-6689>

Макаров Валентин Владимирович — к.б.н., зав. отделом анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью человека Центра стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9495-0266>

Юдин Сергей Михайлович — д.м.н., проф., генеральный директор Центра стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>

Шестопалов Александр Вячеславович — д.м.н., проф., зам. директора Центра цифровой и трансляционной биомедицины «Центр молекулярного здоровья», Москва, Россия; директор управления последипломного образования, ординатуры, аспирантуры НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия; зав. каф. биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1428-7706>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 16.07.2020;
принята к публикации 18.02.2021;
опубликована 20.04.2021.

gy, Kazan Federal University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9982-9059>.

Sergey A. Roumiantsev — D. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, director, Center for Molecular Health, Moscow, Russia; Head, Department of oncology and hematology and radiotherapy of the Pediatric faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7418-0222>

Aleksey V. Tutelyan — D. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy director, Center for Molecular Health, Moscow, Russia; Head, Department of molecular immunology, infectology and pharmacotherapy and the Molecular imaging laboratory, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; Head, Laboratory of infections associated with the provision of medical care, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2706-6689>

Valentin V. Makarov — Cand. Sci. (Biol.), Head, Department of analysis and forecasting of medical and biological risks to human health, Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9495-0266>

Sergey M. Yudin — D. Sci. (Med.), Professor, General Director, Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>

Alexander V. Shestopalov — D. Sci. (Med.), Professor, Deputy director, Center of Digital and Translational Biomedicine, Center for Molecular Health, Moscow, Russia; Director, Department of postgraduate education, residency, postgraduate studies, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia, Head, Department of biochemistry and molecular biology, Medical faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1428-7706>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 16.07.2020;
accepted for publication 18.02.2021;
published 20.04.2021.