

Подходы к изучению влияния кишечной микробиоты на развитие метаболических нарушений

Е.А. Шестакова^{✉1}, Е.В. Покровская¹, М.Д. Самсонова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД 2) – две неинфекционные пандемии XXI в. Несмотря на большое количество исследований, посвященных причинам развития ожирения и СД 2, преодолеть неуклонный рост числа заболевших не удается. В этих условиях необходим поиск новых подходов к профилактике и лечению нарушений углеводного обмена. Одним из таких подходов является изучение механизмов воздействия кишечной микробиоты на развитие нарушений углеводного и липидного обмена. Данный обзор посвящен исследованиям, описывающим роль микробиоты в формировании ожирения и нарушений углеводного обмена. Цель обзора – описать различные подходы к изменению состава кишечной микробиоты и определить их влияние на метаболические риски. Для оценки роли изменения состава микробиоты в развитии ожирения и СД 2 нами рассмотрен ряд исследований, посвященных хронологии возникновения этих процессов в различных ситуациях. В обзор включены исследования по оценке влияния на состав микробиоты медикаментозного лечения, бариатрических оперативных вмешательств, а также трансплантации кишечной микробиоты. Также представлены данные о возможном метаболически протективном составе кишечной микробиоты.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, кишечная микробиота, трансплантация кишечной микробиоты, антибиотики, ингибиторы протонной помпы, бариатрическая хирургия

Для цитирования: Шестакова Е.А., Покровская Е.В., Самсонова М.Д. Подходы к изучению влияния кишечной микробиоты на развитие метаболических нарушений. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):905–909. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201289

REVIEW

Different approaches to change gut microbiota and its influence on metabolic disorders

Ekaterina A. Shestakova^{✉1}, Elena V. Pokrovskaya¹, Margarita D. Samsonova²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Obesity and type 2 diabetes mellitus (T2D) are two non-infectious pandemics of the XXI century. Despite a large number of studies devoted to the development of obesity and T2D, it seems complicated to overcome the ongoing growth in the number of cases. In these situations it is necessary to investigate new approaches for the prevention and treatment of such diseases. One of these approaches is to study the role of gut microbiota in the disturbance of carbohydrate and lipid metabolism. This manuscript describes the role of the microbiota in obesity and T2D. The aim of the review was to describe various approaches to change the composition of the gut microbiota and to determine its impact on metabolic risks. To assess the relationship between T2D development and changes of microbiota composition we considered a number of studies devoted to the consequence of these pathophysiologic mechanisms in various situations: the effect of drug treatment, bariatric surgery and microbiota transplantation. Possible metabolically protective gut microbiota composition is discussed.

Keywords: obesity, diabetes mellitus type 2, gut microbiota, fecal microbiota transplantation, antibiotics, proton pump inhibitors, bariatric surgery

For citation: Shestakova EA, Pokrovskaya EV, Samsonova MD. Different approaches to change gut microbiota and its influence on metabolic disorders. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):905–909. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201289

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) – многофакторное заболевание. Ожирение является значимым фактором риска развития СД 2, однако многие пациенты с избыточным весом способны длительно сохранять нормогликемию [1]. Это говорит о том, что существуют защитные факторы, оберегающие пациентов с ожирением от развития СД 2.

По данным исследований последних лет, одним из таких факторов может быть особый, протективный состав кишечной микробиоты [2].

В последнее десятилетие ученые обнаруживают новые функции кишечной микробиоты, включающие регуляцию работы нервной и иммунной системы [3], развитие различных воспалительных заболеваний кишечника, модуляцию

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Шестакова Екатерина Алексеевна** – канд. мед. наук, внешт. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: katiashestakova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6612-6851; SPIN-код: 1124-7600

Покровская Елена Владиславовна – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-5268-430X; SPIN-код: 8769-5010

Самсонова Маргарита Денисовна – студентка 6-го курса фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: samsonovamag@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2852-807X

[✉]**Ekaterina A. Shestakova** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: katiashestakova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6612-6851; SPIN code: 1124-7600

Elena V. Pokrovskaya – Res. Officer, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0001-5268-430X; SPIN code: 8769-5010

Margarita D. Samsonova – Student, Lomonosov Moscow State University. E-mail: samsonovamag@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2852-807X

риска развития сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний [4]. Исследованию метаболических функций микробиоты также посвящено немало работ.

Кишечная микробиота – это совокупность микроорганизмов, населяющих толстый кишечник (большинство микроорганизмов – это прокариоты *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, меньшинство – эукариоты – грибы) [5]. Микробиота вносит большой вклад в энергетический гомеостаз, метаболизм, здоровье эпителия кишечника, иммунологическую активность и развитие нервной системы [3]. Предположительно микробиота влияет на метаболизм человека путем синтеза короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые образуются при расщеплении полимеров углеводов с участием ферментов микробиоты. Основные продукты расщепления КЦЖК – ацетат, пропионат и бутират – могут участвовать в обменных процессах кишечника, выполнять иммунную функцию, а также принимать участие в регуляции аппетита, углеводного и липидного обмена [6].

Микробиота является динамичной структурой и подвергается существенным изменениям в течение жизни хозяина в ответ на множество факторов, таких как диета, окружающая среда, медицинские вмешательства [7]. Быстро и наиболее полно описать состав микробиоты кишечника позволяет проведение секвенирования 16S субъединицы рРНК. Данная субъединица является наиболее консервативной и используется в исследовании филогенетики бактерий и архей [8].

Существует множество данных, говорящих о том, что различия в функционировании кишечной микробиоты могут быть одной из причин быстрого развития СД 2 у одних пациентов или длительного сохранения нормогликемии у других. Дизайн исследований, посвященных влиянию микробиоты на статус углеводного обмена, может быть различным. В данном обзоре мы представляем варианты подходов к изучению влияния кишечной микробиоты на развитие метаболических нарушений. Такие подходы должны отвечать нескольким условиям:

- 1) исходно у анализируемых групп пациентов или экспериментальных животных не должно быть нарушений углеводного обмена;
- 2) проводимое вмешательство способно повлиять на функциональную активность кишечной микробиоты;
- 3) после вмешательства оценивалось состояние метаболических параметров.

Исходя из данных условий определены возможные варианты дизайна исследования. Одной из наиболее интересных моделей для изучения влияния состава микробиоты на углеводный обмен может служить проспективное наблюдение изменений состава микробиоты по мере взросления человека. Другими моделями могут являться исследования по оценке влияния на состав микробиоты медикаментозного лечения (антибиотики и ингибиторы протонной помпы – ИПП), исследования микробиоты после проведения бариатрических операций, а также после трансплантации микробиоты (на животных моделях).

Прспективное наблюдение изменений состава микробиоты по мере взросления человека и связь с метаболическими нарушениями

Формирование кишечной микробиоты начинается еще в утробе и продолжается после рождения, когда ребенок контактирует с различными микробными сообществами (фекальной, вагинальной и кожной микробиотой матери). Затем ее состав начинает претерпевать изменения, которые зависят от различных параметров: возраст, пол, развитие иммунной системы, действие факторов окружающей среды; в возрасте от 6 мес до 3 лет состав кишечной микробиоты становится более стабильным [9].

Чаще всего в исследованиях по оценке изменения состава микробиоты с возрастом наблюдается, что для кишечной микробиоты пожилых людей характерно меньшее количество видов и наличие потенциально патогенных бактерий [10]. Это объясняет корреляцию между изменением микрофлоры и развитием дегенеративных и метаболических заболеваний у пожилых людей.

Однако универсального состава кишечной микробиоты или универсального спектра продуцируемых метаболитов для лиц той или иной возрастной группы не существует. При нарастании старческой астении действительно будет уменьшаться разнообразие состава кишечной микробиоты [11], что связано с многими факторами, такими как затруднения при пережевывании пищи, изменения вкуса и обоняния. Это приводит к увеличению в рационе количества богатых сахаром и жирами продуктов и уменьшению употребления продуктов растительного происхождения. Данные изменения в питании будут приводить не только к изменению состава кишечной микробиоты, но и повышению риска развития метаболических заболеваний.

Тем не менее не у всех пожилых лиц наблюдают данные изменения. У долгожителей кишечная микробиота характеризуется разнообразием, сопоставимым с людьми среднего возраста [12].

Таким образом, повышение разнообразия микробиоты во взрослом возрасте будет обеспечивать благоприятный метаболический эффект при условии сохранения полноценного питания. Однако при оскудении рациона защитный эффект микробиоты пропадает.

Влияние применения антибиотиков на метаболические риски

Применение антибиотиков не только приводит к изменению состава микробиоты человека, но также стимулирует экспрессию генов устойчивости к антибиотикам [13]. Безусловно, степень воздействия антибактериальных препаратов на кишечную микробиоту будет зависеть от длительности их приема, а также спектра действия препарата.

В некоторых исследованиях не продемонстрировано влияния антибиотиков на массу тела пациентов [14]. Однако существуют и данные о наличии взаимосвязи между приемом антибиотиков и метаболическими расстройствами. В 2016 г. опубликован крупный обзор, посвященный связи между применением антибиотиков и развитием ожирения и СД 2 [15]. Авторы обнаружили четкую закономерность между приемом антибиотиков и последующим развитием ожирения. Они предположили, что одной из возможных причин увеличения массы тела пациентов после применения антибактериальных препаратов могут быть изменения в составе микробиоты.

Не так давно опубликованы результаты проспективного когортного исследования, в котором проводилась оценка последствий применения антибиотиков у детей ранних лет жизни. Полученные данные подтвердили корреляцию между применением антибиотиков у детей до 4 лет с более высоким индексом массы тела (ИМТ) в возрасте 4,5 лет. Более того, применение антибиотиков у матери во время беременности также было ассоциировано с более высоким ИМТ у детей [16].

Результаты данных исследований позволяют предположить, что изменение состава кишечной микробиоты под действием антибиотиков может служить первопричиной развития нарушений углеводного обмена.

Влияние ИПП на метаболические риски

ИПП – один из широко применяемых классов медицинских препаратов, используемых при различных состояниях в качестве кислотоподавляющей терапии. Изменение кислотопродукции в желудке на фоне применения ИПП

может приводить к изменению состава микрофлоры, присутствующей в желудочно-кишечном тракте.

В 2018 г. A. Singh и соавт. опубликовали обзор результатов исследований, описывающих возможные последствия применения ИПП для кишечника и микробиоты. Выказано предположение, что подавление секреции соляной кислоты в желудке с помощью ИПП предрасполагает к развитию избыточного бактериального роста в тонкой кишке [17]. Лица, которые регулярно используют ИПП, имеют более высокий риск развития кишечных инфекций [18].

В 2020 г. J. Yuan и соавт. опубликовали анализ результатов 3 крупных проспективных когортных исследований, которые говорят о том, что регулярное применение ИПП связано с более высоким риском развития СД 2. Авторы отмечают, что более длительный прием ассоциирован с более высоким риском развития данной патологии [19].

Таким образом, как и в случае с антибиотикотерапией, применение ИПП может быть причиной первичного изменения микробиоты, что в дальнейшем приводит к развитию ожирения и СД 2.

Изменение состава микробиоты после проведения бариатрических операций

Бариатрическая хирургия является наиболее эффективным и быстрым методом снижения веса у пациентов с ожирением и СД 2 [20]. Обычно снижение веса происходит постепенно в течение нескольких месяцев после процедуры [21], тогда как нормогликемия может быть достигнута уже через несколько дней после операции. Следовательно, существуют механизмы, которые позволяют быстро добиваться снижения уровня глюкозы до значимого изменения массы тела. Вероятно, сахароснижающая эффективность бариатрической хирургии может быть в том числе обусловлена быстрым изменением состава кишечной микробиоты, которая в свою очередь будет влиять на компенсацию СД 2.

Механизм изменения состава кишечной микробиоты при шунтирующих бариатрических операциях (обладающих наиболее высоким эффектом в отношении снижения массы тела и коррекции углеводного обмена) обусловлен тем, что из пищеварения исключается часть тонкой кишки. При этом отмечается изменение таксономического состава микробиоты: наиболее часто сообщается о снижении представительства *Firmicutes* и увеличении *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* [22].

Альтернативная гипотеза причин изменения кишечной микробиоты после выполнения бариатрических операций заключается в том, что выполнение рукавной гастропластики или желудочного обходного анастомоза по Ру приводит к изменению газового состава кишечника [23]. Причиной таких изменений является проникновение проглоченного воздуха в тощую кишку, которая соединяется с видоизмененным желудком, приобретшим форму «трубки» и утратившим возможность аккумулировать воздух в фундальном отделе. Появление кислорода в тонкой кишке, в норме там отсутствующего, приводит к изменению состава микробиоты, а именно повышению количества аэробных протеобактерий. Протеобактерии, в свою очередь, влияют на энергетический гомеостаз организма через сложные молекулярные механизмы, что может быть ассоциировано с нормализацией углеводного обмена в организме.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что бариатрические операции являются интересной моделью модификации кишечной микробиоты, приводящей к коррекции метаболических нарушений.

Трансплантация микробиоты от больного донора здоровому реципиенту

Одним из наиболее информативных методов, позволяющих видоизменить состав микробиоты и отследить дальнейшее течение метаболических расстройств, является

трансплантация микробиоты. Для оценки влияния потенциально «нездоровой» микробиоты на риск развития метаболических нарушений необходимо, чтобы донором выступал пациент, страдающий ожирением и нарушением углеводного/липидного обмена, а реципиентом – здоровый человек. Поскольку проведение таких экспериментов на человеческой модели представляется невозможным по этическим причинам, моделью для исследований могут быть лабораторные животные.

В 2013 г. V. Ridaura и соавт. провели оригинальное по своему дизайну исследование: были найдены 4 пары близнецов, в которых один из сибсов имел ожирение, а другой нет [24]. Само по себе различие в ИМТ у монозиготных близнецов говорило о том, что сибс с ожирением не имел генетическую предрасположенность к увеличенной массе тела, а подвергся влиянию внешних факторов, способствующих развитию ожирения. Выявлено, что состав кишечной микробиоты различался у сибсов внутри каждой пары близнецов. Для того чтобы оценить воспроизводимость влияния патогенной (стимулирующей ожирение) микрофлоры, микробиота от каждого близнеца была пересажена на стерильным мышам. После пересадки микробиоты у мышей, получивших материал от близнецов с ожирением, происходил стремительный набор жировой массы в отличие от мышей, получивших материал от близнецов без ожирения. Полученные данные свидетельствуют о том, что риск развития ожирения мог быть передан с трансплантированной микробиотой, что говорит в пользу первичности изменения состава кишечной микробиоты в развитии ожирения и нарушений углеводного обмена.

Клинические исследования трансплантации кишечной микробиоты для терапии метаболических заболеваний пока демонстрируют противоречивый эффект: при пересадке кишечной микробиоты от донора с нормальной массой тела реципиенту с ожирением в ряде исследований показано улучшение чувствительности к инсулину [25–27], тогда как в других исследованиях не показано значимого эффекта [28, 29]. В настоящий момент вариант оптимального протокола трансплантации кишечной микробиоты для лечения метаболических заболеваний (ожирения, СД 2, дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени) еще не отработан, что и может объяснять противоречия в результатах различных исследований.

Предполагаемый протективный состав микробиоты кишечника

Кишечная микробиота значительно различается у здоровых людей и пациентов с метаболическими заболеваниями, что у последних проявляется уменьшением количества «полезных» бактерий, продуцирующих КЦЖК, и увеличением количества провоспалительных бактерий, преобладание которых приводит к нарушению энергетического баланса, барьерной функции кишечника и усилению хронического воспаления слабой степени [30, 31]. Известно, что в микробиоте кишечника преобладают 6 основных типов бактерий: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verruimicrobia* и *Lentisphaerae*. Из них 2 наиболее распространенных – *Firmicutes* и *Bacteroidetes* – составляют 90% всей микробиоты [32, 33]. Существуют предположения о том, что бактерии, относящиеся к типу *Bacteroidetes*, характеризуются высокой способностью к синтезу КЦЖК, а бактерии типа *Firmicutes* в большей степени способствуют развитию системного воспаления [34, 35]. Длительное время считалось, что повышенное соотношение типа *Firmicutes* к типу *Bacteroidetes* способствует развитию метаболических заболеваний, однако в последнее время ученые пришли к выводу, что оценка данного соотношения как маркера метаболических заболеваний не продемонстрировала устойчивой связи с развитием СД 2 в связи с большим количеством входящих в них низших бактериальных

таксонов, в связи с чем на сегодняшний день акцент сделан на определение принадлежности микроорганизмов определенному штамму или виду [31]. В российской популяции отмечено увеличение количества бактерий родов *Blautia* и *Serratia* по мере прогрессирования нарушенной углеводного обмена [36]. В настоящее время актуальной является теория, говорящая о ценности определения индекса *Prevotella/Bacteroidetes* (P/B). *Prevotella* – это род бактерий, входящий в тип *Bacteroidetes*. Увеличение индекса P/B за счет роста количества представителей рода *Prevotella* у мышей приводило к повышению продукции пропионата и сукцината из КЦЖК, что в свою очередь вело к улучшению углеводного и жирового обмена [37]. Лица с высоким индексом P/B более эффективно снижали массу тела на нордической диете, чем группы с низким индексом P/B [38].

В подавляющем количестве исследований наиболее распространенными отрицательно связанными с развитием СД 2 являются роды *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* и *Roseburia*, в то время как роды *Ruminococcus*, *Fusobacterium* и *Blautia* являются условно-патогенными и наиболее часто присутствуют в кишечнике пациентов с СД 2. Распространенность рода *Lactobacillus* среди бактерий, обнаруженных в кишечнике, достаточно велика, но связь данного рода бактерий с протективным эффектом в отношении развития метаболических заболеваний показывает противоречивые результаты во многих исследованиях [39]. Однако по данным крупного систематического обзора 2017 г., в котором рассмотрены результаты 14 рандомизированных контролируемых клинических исследований, преобладание рода *Lactobacillus* в составе кишечной микрофлоры способствовало более эффективному снижению веса у пациентов с ожирением [40].

Одним из предполагаемых механизмов развития метаболических заболеваний является накопление токсичных бактериальных компонентов и метаболических медиаторов. К ключевым метаболическим медиаторам относится липополисахарид (ЛПС) – главный компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, который в большинстве исследований на животных моделях и в человеческой популяции был повышен у животных моделей и людей с избыточной массой тела и СД 2. Повышение циркулирующего ЛПС приводит к метаболической эндотоксинемии, индуцируемой транслокацией бактерий или их фрагментов через стенку кишечника, которые, попадая в кровоток, нарушают целостность кишечника и способствуют развитию воспаления слабой степени. Одним из основных источников ЛПС у людей является *Escherichia coli* – бактерия, наиболее часто приводящая к метаболической эндотоксинемии при СД 2 [41].

Заключение

Появление новых эффективных инструментов борьбы с пандемией ожирения и СД 2 представляется невозможным без выявления максимального количества факторов, влияющих на развитие данных заболеваний. Приведенные в многочисленных исследованиях данные о взаимосвязи состава кишечной микробиоты и состояния углеводного и липидного обмена позволяют предполагать, что изменение микробиоты может быть причиной развития ожирения и СД 2. В представленном обзоре описаны возможные подходы к изучению влияния кишечной микробиоты на риск развития метаболических расстройств, а также рассмотрен потенциальный метаболически протективный состав кишечной микробиоты.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Дизайн и редактирование рукописи – Е.А. Шестакова; анализ литературы, написание текста – Е.В. Покровская, М.Д. Самсонова. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contribution. Design and editing of the manuscript – E.A. Shestakova; literary analysis, writing of the text – E.V. Pokrovskaya, M.D. Samsonov. All authors approved the final version of the article accepted for publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, which implies the proper study and resolution of issues related to the accuracy or conscientiousness of any part of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Ремиссия сахарного диабета 2-го типа после бариатрической хирургии: роль гормонов желудочно-кишечного тракта (инкретинов), желчных кислот и микробиоты кишечника» AAA-A20-120011790164-4.

Funding source. The study was carried out as a part of the state assignment "Remission of type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery: the role of gastrointestinal hormones (incretins), bile acids and intestinal microbiota" AAA-A20-120011790164-4.

Литература/References

- Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р., и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):4-11 [Shestakova EA, Lunina EY, Galstyan GR, et al. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in THE NATION study. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):4-11 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12286
- Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, et al. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1613. DOI:10.3390/nu11071613
- Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur J Nutr*. 2018;57(Suppl. 1):1-14. DOI:10.1007/s00394-018-1703-4
- Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15(1):73. DOI:10.1186/s12967-017-1175-y
- Кравчук Е.Н., Неймарк А.Е., Гринева Е.Н., и др. Регуляция метаболических процессов, опосредованная кишечной микрофлорой. *Сахарный диабет*. 2016;19(4):280-5 [Kravchuk EN, Neimark AE, Grineva EN, et al. The role of gut microbiota in metabolic regulation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(4):280-5 (in Russian)].
- Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):97-104 [Demidova TY, Lobanova KG, Oinotkinova OS. Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(10):97-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.10.000778
- Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, et al. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med*. 2018;32(1):9-25. DOI:10.1111/jvim.14875
- Janda JM, Abbott SL. 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: pluses, perils, and pitfalls. *J Clin Microbiol*. 2007;45(9):2761-4. DOI:10.1128/JCM.01228-07
- Lee YY, Hassan SA, Ismail IH, et al. Gut microbiota in early life and its influence on health and disease: A position paper by the Malaysian Working Group on Gastrointestinal Health. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(12):1152-8. DOI:10.1111/jpc.13640
- Mangiola F, Nicoletti A, Gasbarrini A, Pontziani FR. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(21):7404-13. DOI:10.26355/eurrev_201811_16280
- Shoae S, Ghaffari P, Kovatcheva-Datchary P, et al. Quantifying Diet-Induced Metabolic Changes of the Human Gut Microbiome. *Cell Metab*. 2015;22(2):320-31. DOI:10.1016/j.cmet.2015.07.001
- Wu L, Zeng T, Zinellu A, et al. A Cross-Sectional Study of Compositional and Functional Profiles of Gut Microbiota in Sardinian Centenarians. *mSystems*. 2019;4(4):e00325-19. DOI:10.1128/mSystems.00325-19
- Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med*. 2016;8(1):39. DOI:10.1186/s13073-016-0294-z
- Partap U, Allcock SH, Parker E, et al. Association between early life antibiotic use and childhood overweight and obesity: a narrative review. *Glob Health Epidemiol Genom*. 2018;3:e18. DOI:10.1017/gheg.2018.16

15. Mikkelsen KH, Allin KH, Knop FK. Effect of antibiotics on gut microbiota, glucose metabolism and body weight regulation: a review of the literature. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(5):444-53. DOI:10.1111/dom.12637
16. Leong KSW, McClay J, Derraik JGB, et al. Associations of Prenatal and Childhood Antibiotic Exposure With Obesity at Age 4 Years. *JAMA Netw Open.* 2020;3(1):e1919681. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.19681
17. Singh A, Cresci GA, Kirby DF. Proton Pump Inhibitors: Risks and Rewards and Emerging Consequences to the Gut Microbiome. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(5):614-24. DOI:10.1002/ncp.10181
18. Hafiz RA, Wong C, Paynter S, et al. The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2018;52(7):613-22. DOI:10.1177/1060028018760569
19. Yuan J, He Q, Nguyen LH, et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut.* 2020;70(6):1070-7. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322557
20. Pareek M, Schauer PR, Kaplan LM, et al. Metabolic Surgery: Weight Loss, Diabetes, and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(6):670-87. DOI:10.1016/j.jacc.2017.12.014
21. Wolfé BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res.* 2016;118(11):1844-55. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.307591
22. Ciobâră D, Cătoi AF, Copăescu C, et al. Bariatric Surgery in Obesity: Effects on Gut Microbiota and Micronutrient Status. *Nutrients.* 2020;12(1):235. DOI:10.3390/nu12010235
23. Celiker H. A new proposed mechanism of action for gastric bypass surgery: Air hypothesis. *Med Hypotheses.* 2017;107:81-9. DOI:10.1016/j.mehy.2017.08.012
24. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013;341(6150):1241214. DOI:10.1126/science.1241214
25. Proença IM, Allegretti JR, Bernardo WM, et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials. *Nutr Res.* 2020;83:1-14. DOI:10.1016/j.nutres.2020.06.018
26. Mocanu V, Zhang Z, Deehan EC, et al. Fecal microbial transplantation and fiber supplementation in patients with severe obesity and metabolic syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2021;27:1272-9. DOI:10.1038/s41591-021-01399-2
27. Allegretti JR, Kassam Z, Hurtado J, et al. Impact of fecal microbiota transplantation with capsules on the prevention of metabolic syndrome among patients with obesity. *Hormones (Athens).* 2021;20(1):209-11. DOI:10.1007/s42000-020-00265-z
28. Yu EW, Gao L, Stastka P, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med.* 2020;17(3):e1003051. DOI:10.1371/journal.pmed.1003051
29. Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, et al. Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):855-63.e2. DOI:10.1016/j.cgh.2019.07.006
30. Kim B, Choi HN, Yim JE. Effect of Diet on the Gut Microbiota Associated with Obesity. *J Obes Metab Syndr.* 2019;28(4):216-24. DOI:10.7570/jomes.2019.28.4.216
31. Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020;51:1025907. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.11.051
32. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014;38(5):996-1047. DOI:10.1111/1574-6976.12075
33. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65. DOI:10.1038/nature08821
34. Leylabadlo HE, Sanaie S, Heravi FS, et al. From role of gut microbiota to microbial-based therapies in type 2-diabetes. *Infect Genet Evol.* 2020;81:104268. DOI:10.1016/j.meegid.2020.104268
35. Sikalidis AK, Maykish A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing a Complex Relationship. *Biomedicine.* 2020;8(1):8. DOI:10.3390/biomedicine8010008
36. Egshatyan L, Kashtanova D, Popenko A, et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr Connect.* 2016;5(1):1-9. DOI:10.1530/EC-15-0094
37. Hjorth MF, Christensen L, Kjølbæk L, et al. Pretreatment Prevotella-to-Bacteroides ratio and markers of glucose metabolism as prognostic markers for dietary weight loss maintenance. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(2):338-47. DOI:10.1038/s41430-019-0466-1
38. Roager HM, Licht TR, Poulsen SK, et al. Microbial enterotypes, inferred by the prevotella-to-bacteroides ratio, remained stable during a 6-month randomized controlled diet intervention with the new nordic diet. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(3):1142-9. DOI:10.1128/AEM.03549-13
39. Halawa MR, El-Salam MA, Mostafa BM, Sallout SS. The Gut Microbiome, Lactobacillus acidophilus; Relation with Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(6):480-5. DOI:10.2174/1573399815666190206162143
40. Ferrarese R, Ceresola ER, Preti A, Canducci F. Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome in the microbiome era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(21):7588-605. DOI:10.26355/eurrev_201811_16301
41. Gomes JMG, Costa JA, Alfenas RCG. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism.* 2017;68:133-44. DOI:10.1016/j.metabol.2016.12.009

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU