

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616-056.52:616-08

АУТОПРОБИОТИЧЕСКИЕ ЭНТЕРОКОККИ КАК КОМПОНЕНТ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Алфёрова Л. С.^{1,2}, Ермоленко Е. И.¹, Черникова А. Т.^{1,2},
Новикова Н. С.¹, Анопова А. Д.², Васюкова Е. А.^{1,2}, Цапиева А. Н.¹,
Демченко Е. А.^{1,2}, Гладышев Н. С.¹, Гладышева Н. П.¹,
Симаненкова А. В.^{1,2}, Попова П. В.², Дмитриев А. В.¹,
Каронова Т. Л.², Суворов А. Н.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины», Научно-образовательный центр
«Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» научного центра
мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Алфёрова Любовь Сергеевна,
НОЦ «Молекулярные основы
взаимодействия микроорганизмов
и человека» НЦМУ «Центр
персонализированной медицины» ФГБНУ
«ИЭМ»,
Академика Павлова ул., 12, Санкт-
Петербург, Россия, 197376.
E-mail: lu_bashka@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.11.2022
и принята к печати 04.12.2022.

РЕЗЮМЕ

Своевременная терапия нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и метаболически здорового ожирения необходима для предотвращения серьезных осложнений, связанных с нарушениями углеводного обмена (УО) и развитием сахарного диабета 2 типа (СД2).

Целью исследования являлась оценка эффективности аутопробиотиков при терапии метаболического синдрома (МС) в начальной стадии нарушения УО. Проведено исследование антропометрических показателей и параметров УО у 24 пациентов с ожирением без нарушений УО (группа К) и 31 пациента с НТГ. Больные с НТГ и ожирением рандомизированы на группы получавших: аутопробиотик двумя курсами, в течение 20 дней (АП+), и плацебо (П). Группы АП+ и П отличались от К большим количеством содержанием *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Eubacterium* sp., *Streptococcus* spp. и *Roseburia inulinivorans* по данным ПЦР-РВ. Масса тела (МТ), индекс массы тела

(ИМТ), концентрация гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы сыворотки крови коррелировали с указанными таксонами.

В группе АП+ в отличие от Р1 выявлено постепенное снижение МТ, ИМТ, уровня глюкозы и HbA1c, на фоне изменения состава микробиоты кишечника: уменьшение количества стрептококков, розебурий, эубактерий превотелл, руминококков и тенденции к снижению ацинетобактера.

Доказана эффективность использования аутопробиотических энтерококков при ожирении и НТГ. Несмотря на то что механизмы их действия остаются недостаточно изученными, их использование может рассматриваться как перспективный компонент комплексной профилактики и терапии МС, СД2 и ожирения.

Ключевые слова: микробиота, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение, руминококки, эубактерии.

Для цитирования: Алферова Л.С., Ермоленко Е.И., Черникова А.Т., Новикова Н.С., Анопова А.Д., Васюкова Е.А., Цапиева А.Н., Демченко Е.А., Гладышев Н.С., Гладышева Н.П., Симаненкова А.В., Попова П.В., Дмитриев А.В., Каронова Т.Л., Суворов А.Н. Аутопробиотические энтерококки как компонент комплексной терапии метаболического синдрома. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(6):98-114. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-6-98-114.

AUTOPROBIOTIC ENTEROCOCCI AS A COMPONENT OF METABOLIC SYNDROME COMPLEX THERAPY

Alferova L. S.^{1,2}, Ermolenko E. I.¹, Chernikova A. T.^{1,2}, Novikova N. S.¹, Anopova A. D.², Vasyukova E. A.^{1,2}, Tsapieva A. N.¹, Demchenko E. A.^{1,2}, Gladyshev N. S.¹, Gladysheva N. P.¹, Simanenkova A. V.^{1,2}, Popova P. V.², Dmitriev A. V.¹, Karonova T. L.², Suvorov A. N.¹

¹ Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alferova Lyubov S.,
Institute of Experimental Medicine,
Academician Pavlov str., 12, Saint
Petersburg, Russia, 197376.
E-mail: lu_bashka@mail.ru

Received 10 November 2022; accepted
04 December 2022.

ABSTRACT

Timely therapy of impaired glucose tolerance (IGT) and metabolically healthy obesity is necessary to prevent serious complications associated with disorders of carbohydrate metabolism (CM) and the development of type 2 diabetes mellitus (DM2).

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of autoprobiotics in the treatment of metabolic syndrome (MS) in the initial stage of CM disorders. A study of anthropometric indicators and parameters of CM was conducted in 24 obese patients without CM disorders (group K) and 31 patients with IGT. Patients with MS and obesity were randomized into groups receiving: an autoprobiotic in two courses, for 20 days (AP+), and a placebo (PI). The AP+ and PI groups differed from K by a large quantitative content: *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Eubacterium* sp., *Streptococcus* spp. and *Roseburia inulinivorans* according to PCR-RT. Body weight (BW), body mass index (BMI), concentration of glycated hemoglobin (HbA1c) and serum glucose correlated with these taxa.

In the AP+ group, in contrast to PI, a gradual decrease in BW, BMI, glucose and HbA1c was revealed, against the background of changes in the composition of the intestinal microbiota: a decrease in the number of streptococci, roseburia, eubacteria prevotella, ruminococci and a tendency to decrease acinetobacter.

The effectiveness of the use of autoprobiotic enterococci in obesity and IGT has been proven. Despite the fact that the mechanisms of their action remain insufficiently studied, their use can be considered as a promising component of the comprehensive prevention and therapy of MS, DM2 and obesity.

Key words: eubacteria, impaired glucose tolerance, microbiota, obesity, ruminococci.

For citation: Alferova LS, Ermolenko EI, Chernikova AT, Novikova NS, Anopova AD, Vasyukova EA, Tsapieva AN, Demchenko EA, Gladyshev NS, Gladysheva NP, Simanenkova AV, Popova PV, Dmitriev AV, Karonova TL, Suvorov AN. Autoprobiotic enterococci as a component of metabolic syndrome complex therapy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(6):98-114. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-6-98-114.

Список сокращений: ИМТ — индекс массы тела, КОЕ — колониеобразующие единицы, МТ — масса тела, МС — метаболический синдром, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ПФПП — персонифицированный функциональный пищевой продукт, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, СД2 — сахарный диабет 2 типа, УПБ — условно-патогенные бактерии, HbA1C — гликированный гемоглобин.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) — это совокупность признаков, характеризующихся увеличени-

ем массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии [1]. Метаболические нарушения, лежащие в основе МС, сопровождаются и во многом обусловлены нарушениями микробиоты желудочно-кишечного тракта [2–8]. Показано, что использование препаратов, направленных на коррекцию липидного и углеводного обменов, также приводит к деструктивным изменениям кишечного микробиома [9].

Микробный состав может оказывать влияние на проницаемость кишечника, его перистальтику и активность пищеварительных ферментов. До-

казано влияние микробиоты на углеводный, липидный обмены и энергетические процессы [10]. Основные изменения в микробиоте кишечника при МС, с одной стороны, заключаются в снижении популяций *Bacteroides* spp., *Ruminococcus* spp., *Parabacteroides distasonis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium rectale* [11–14], а с другой — в увеличении содержания условно-патогенных бактерий (УПБ): стафилококков, стрептококков и энтеробактерий, инициирующих так называемое малое воспаление [15].

Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза, приводящая к восстановлению метаболического статуса организма при МС, может быть осуществлена при помощи пробиотических лактобацилл, бифидобактерий, аккермансий и энтерококков, которые способны улучшать целостность кишечника, восстанавливать состояние энтеральной среды и нарушения микробиоты, характерные для ожирения [16, 17], а также содействовать снижению веса [18]. Сравнительно хорошо изучены механизмы действия пробиотиков на углеводный обмен. Уже сейчас известно, что введение пробиотиков может улучшить прогноз сахарного диабета 2 типа (СД2) за счет модуляции кишечной микробиоты. Пробиотики уменьшают воспалительную реакцию и окислительный стресс, а также увеличивают экспрессию белков адгезии в эпителии кишечника, снижая его проницаемость. Также пробиотики могут стимулировать выработку инсулина и способствовать повышению чувствительности тканей к его действию [19], устранению окислительного повреждения тканей поджелудочной железы [20]. Несмотря на успехи пробиотической терапии при МС, в литературе имеются данные о недостаточной эффективности и побочных эффектах некоторых пробиотиков [21].

Аутопробиотики — полезные индигенные бактерии, которые выделены из организма и введены в него повторно в количествах, сопоставимых с дозами, рекомендованными для использования пробиотических средств [22, 23]. Аутопробиотики

в качестве персонифицированного функционального пищевого продукта (ПФПП) на основе облигатных представителей микробиоты хозяина (лактобацилл, энтерококков, бифидобактерий и др.) могут рассматриваться как альтернатива пробиотическим средствам. Наиболее хорошо изучены аутопробиотические энтерококки, эффективно используемые в РФ для коррекции дисбиоза, синдрома раздраженного кишечника, СД2 и других заболеваний инфекционной и неинфекционной природы [23, 24].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности действия аутопробиотиков на кишечный микробиоценоз и клинико-лабораторные показатели при комплексной терапии МС, сопровождающегося нарушением углеводного обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика больных и дизайн исследования

Клинические и лабораторные исследования осуществлялись на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Полимеразная цепная реакция образцов фекалий в режиме реального времени (ПЦР-РВ) и изготовление аутопробиотика, ПФПП, проводились отделом молекулярной микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Клиническое исследование было одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Все пациенты подписывали одобренную локальным этическим комитетом форму информированного согласия.

Всего было исследовано 55 добровольцев. Аутопробиотические энтерококки были выделены у 31 пациента (группы АП+ (n = 17) и PI (n = 14)). Также в исследовании приняли участие 24 добровольца с метаболически здоровым ожирением. Более подробно исследовательские группы описаны в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Группы	Ожирение	Нарушение углеводного обмена	Изменения липидного профиля	Получение аутопробиотика	Элемент комплексной терапии
АП+	+	+	+	+	Аутопробиотик
PI	+	+	+	+	Placebo
К	+	-	-	Не получали	Не проводилась

Указанные группы не различались по полу, возрасту, а также наличию или отсутствию гипертонии и ишемической болезни сердца в анамнезе. Преобладали пациенты среднего и пожилого возраста (45–65 лет).

Критерии включения в группу пациентов с МС (АП+, PI)

1. Возраст более 25 и менее 65 лет.
2. Наличие признаков абдоминального ожирения (ИМТ > 25 кг/м², ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин).
3. Наличие гликемии натощак 6,1–6,9 ммоль/л, подтвержденной повторным измерением в другой день, и/или через 2 часа после нагрузки глюкозой 7,8–11,0 ммоль/л в ПГТТ с 75 г глюкозы и/или гликированного гемоглобина (HbA1c) 6,0–6,4 %.
4. Уровень триглицеридов крови $\geq 1,7$ ммоль/л; холестерина ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин.
5. Артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.
6. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в группу контроля

1. Возраст более 25 и менее 65 лет.
2. Избыточная масса тела / Наличие признаков абдоминального ожирения (ИМТ > 25 кг/м², ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин).
3. Нормальные результаты исследования глюкозы и HbA1c $< 6,0$ %, отрицательные результаты перорального глюкозотолерантного теста.
4. Нормальные результаты исследования липидного профиля.
5. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения для всех групп

1. Значительные сопутствующие заболевания, требующие постоянной или длительной терапии, эффект от которых может повлиять на результаты исследований.
2. Онкологические и миелопролиферативные заболевания не в стадии ремиссии.
3. Злоупотребление психоактивными веществами, алкоголем.
4. Беременность или планирование беременности, период грудного вскармливания.
5. Использование антибактериальных, противовирусных, противогрибковых и противопаразитарных препаратов.

Получение аутопробиотиков

У больных с МС для приготовления аутопробиотической закваски [25] были взяты пробы фека-

лий в соответствии с требованиями лаборатории. В течение трех дней перед сбором материала пациентам было необходимо прекратить применение слабительных препаратов, использование очистительных и слабительных клизм, прием пробиотических, антибактериальных и химиотерапевтических препаратов, БАД и молочнокислых продуктов, а также для лучшего результата исключить прием психоактивных веществ и алкоголя. Бактериологический посев образцов фекалий для получения отдельных колоний осуществлялся на селективную питательную среду для энтерококков. После отбора трех индивидуальных колоний получали чистые культуры *E. faecium*, из которых была выделена ДНК. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) была осуществлена с целью определения вида микроорганизма и доказательства отсутствия генетических детерминант патогенности. Отобранные индивидуальные непатогенные штаммы *E. faecium* были использованы для приготовления ПФПП на основе соевого молока (SuproPlus 2640, концентрация 40 г/л; Monsanto company, Missouri, США). ПФПП содержал 5×10^8 колониеобразующих единиц (КОЕ) индигенных энтерококков в 1 мл и был рекомендован для приема в количестве 50 мл два раза в день в течение 20 дней, двумя курсами с перерывом в течение 8–9 недель.

Аутопробиотические штаммы энтерококков помещались в криогенный депозитарий, их использовали для повторного приготовления аутопробиотической закваски.

Дизайн исследования

Согласно протоколу, пациенты совершали 3 визита в исследовательский центр. На визите № 1 проводился сбор жалоб, анамнеза, антропометрическое исследование, оценивалось соответствие пациентов критериям включения и исключения. Также у участников исследования проводился стартовый сбор биоматериала — сыворотка крови для определения уровня гликированного гемоглобина и глюкозы крови натощак и образец фекалий для проведения ПЦР-РВ и изготовления аутопробиотического продукта.

Затем в течение 2 недель выполнялось изготовление ПФПП. После приготовления аутопробиотической закваски пациенты были разделены случайным образом на две группы: экспериментальную (АП+) и контрольную (PI), получавших аутопробиотик или плацебо в течение первого и второго курсов терапии соответственно. Продолжительность каждого курса терапии составила 20 дней, при этом пациентам не было известно, какой продукт они получают — плацебо или ПФПП.

На визите № 2, проходившем через 2 недели после окончания 1-го курса терапии ПФПП, пациенты посещали исследовательский центр с целью повторного измерения антропометрических показателей и сбора биоматериала для оценки лабораторных параметров и состава микробиоценоза кишечника.

Через 7 недель от 2-го визита участники исследования получали повторный курс терапии ПФПП (группа АП+) и плацебо (группа РI) в течение 20 дней.

Завершающий визит № 3 осуществлялся через 2 недели после окончания 2-го курса терапии ПФПП. На данном визите пациентам выполняли контрольный замер антропометрических показателей, лабораторных параметров и исследование микробиоты кишечника. Дополнительная характеристика дизайна исследования представлена в таблице 2.

Антропометрический анализ

Всем пациентам, вошедшим в исследование, проводилось измерение массы тела (МТ) и индекса массы тела (ИМТ). Для измерения массы тела использовали медицинские весы МАССА ВЭМ-150 («Масса-К», Россия). ИМТ рассчитывали согласно методике, разработанной Адольфом Кетле, которая представляет собой показатель отношения веса к росту и рассчитывается индивидуально по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес(кг)} / \text{рост(м)}^2$.

Оценка углеводного обмена

Биохимическое исследование образцов сыворотки крови было выполнено автоматическим ана-

лизатором Abbot ARCHITECT si 8200 (333 Fiske Street, Холлистон, Массачусетс, США). Уровень глюкозы и гликированного гемоглобина определяли натошак, используя нормативы, установленные в клинической лаборатории.

Исследование микробиома

Исследование микробиоты кишечника проводили при ПЦР-РВ. Выделение исследуемой ДНК из фекалий крыс проводилось согласно инструкции, используя набор Экспресс-ДНК-Био. Полученная ДНК использовалась для постановки ПЦР-РВ с использованием флуоресцентно-меченых зондов Taqman с помощью тест-системы «Колонофлор» (ООО «АльфаЛаб», Россия).

Статистический анализ данных

Нормальность распределения данных определялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. На этой основе использовались непараметрические критерии. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica-10 (StatSoft Inc., Талса, Оклахома, США). Наличие статистически значимых различий между группами определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни, скорректированного на множественные сравнения по методу Бенджамини–Хохберга. Для парных выборок также использовался t-критерий Уилкоксона. Поиск корреляций между исследуемыми параметрами осуществляли с помощью теста Спирмена с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Талса, Оклахома, США). Различия при $p < 0,05$ считались достоверными.

Таблица 2. Дизайн исследования

Группы	Старт	+ 2 недели	20 дней	+ 2 недели	+ 7 неделя	20 дней	+ 2 недели
Контроль- ные точки	V1			V2			V3
АП+	Антро- по-ме- трия	Получе- ние ПФПП	Прием ПФПП	Антропо- метрия		Прием ПФПП	Антропо- метрия
PI			Прием Placebo	Сбор биомате- риала*		Прием Placebo	Сбор биомате- риала*
K			-			-	

Примечания: Антропометрия включала в себя измерение массы тела, окружности талии, индекса массы тела Кетле. ПФПП — персонифицированный функциональный пищевой продукт. Сбор биоматериала: фекалии и сыворотка крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все группы пациентов прошли обследование по единому алгоритму, а анализ результатов проводился при сравнении групп АП+ и РІ с контрольной группой (ожирение без НТГ) и в динамике (до и после введения аутопробиотика или placebo после первого и второго курсов).

Антропометрические показатели

Вес и ИМТ во всех группах и на всех этапах исследования не отличались от группы К (рис. 1). Несмотря на то что нормализации антропометрических показателей не происходило, у исследуемых пациентов наблюдалось снижение веса и индекса массы тела уже после первого курса терапии ПФПП. Данный эффект подтвердился и в результате повторного курса терапии.

Параметры углеводного обмена

Во всех группах и на всех этапах исследования уровень глюкозы натощак и HbA1c были больше, чем в группе К с метаболически здоровым ожирением (рис. 2).

У пациентов с МС после приема аутопробиотика наблюдалось улучшение гликемического профиля, что выражалось в снижении уровней HbA1c и глюкозы натощак. Данные изменения наблюдались как после первого курса, так и после второго курса терапии ПФПП. В группе РІ, несмотря на использование диетотерапии, рекомендованной для всех пациентов, уровень HbA1c после первого курса даже увеличился, свидетельствуя о ее недостаточной эффективности. Динамики в показателях глюкозы крови натощак у пациентов, принимающих placebo, обнаружено не было.

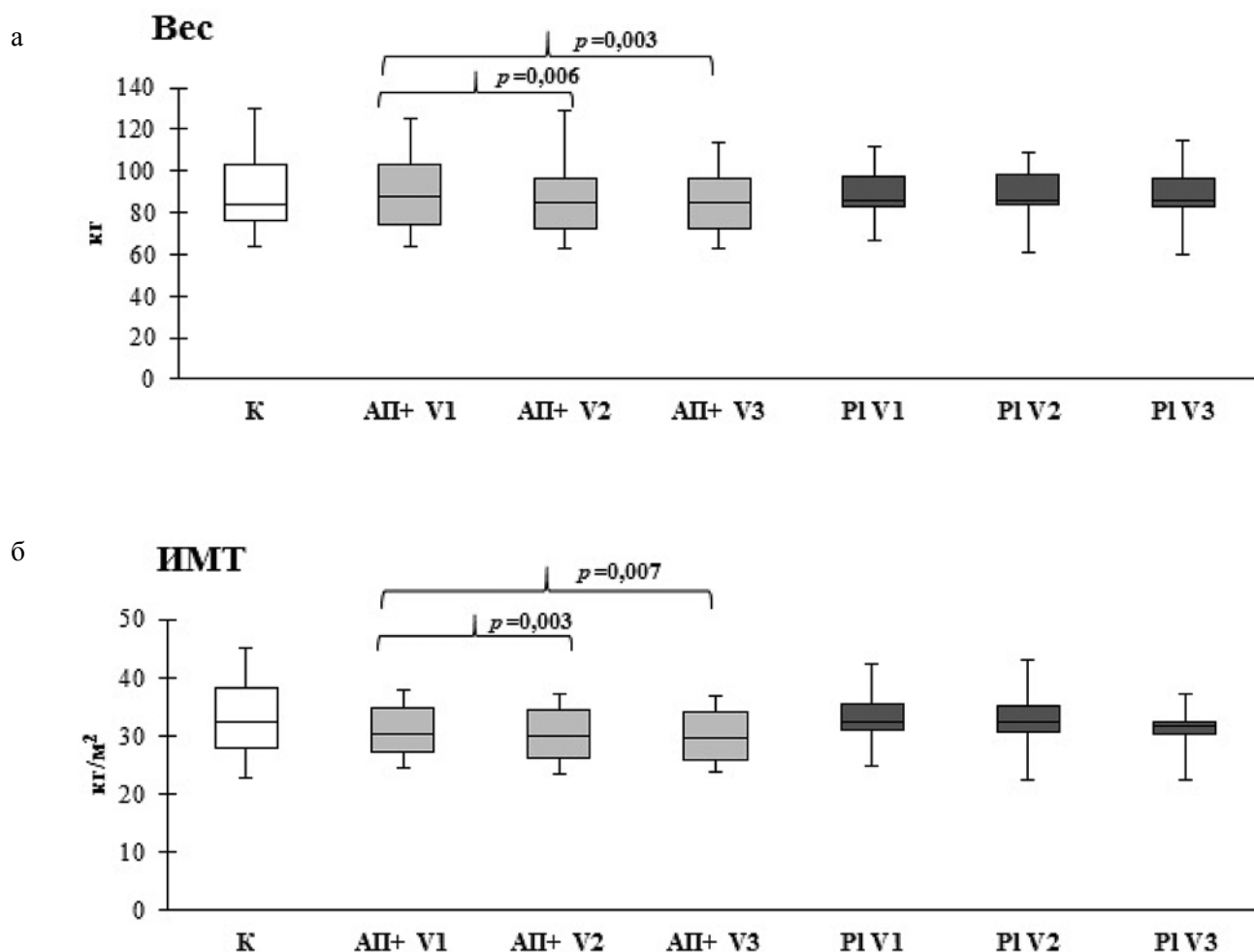


Рис. 1. Исследование антропометрических показателей (массы тела — а, индекса массы тела — б) у пациентов с МС до и после терапии аутопробиотиком. Результаты представлены в виде медианы (25 %; 75 %)

Особенности состава микробиоты кишечника

При оценке микробиоты все данные (рис. 3) были сопоставлены с диапазоном показателей по каждому из анализируемых таксонов, характерных для нормобиоза. Количественное содержание *Ruminococcus* spp., *Prevotella* spp., *Streptococcus* spp. и *Roseburia inulinivorans* у пациентов групп П1 и К не отличалось от нормальных значений. Обращало на себя внимание увеличение популяции *Acinetobacter* spp. у всех групп пациентов, что может быть рассмотрено в качестве причины развития малого воспаления, обусловленного грамотрицательными бактериями, содержащими в клеточной стенке липполисахарид (ЛПС). В группе АП+ было увеличено содержание стрептококков и розебурий, а количество

руминококков и превотелл соответствовало критериям нормобиоза.

Пациенты группы АП+ в начале исследования, до приема аутопробиотика (точка V1), отличались от пациентов с метаболически здоровым ожирением (группа К) большим содержанием *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus* spp., *Prevotella* spp., *Eubacterium rectale*, *Bacteroides* spp. и *Streptococcus* spp. (рис. 3).

Уменьшение популяции *Ruminococcus* spp. наблюдалось в виде тенденции после 1-го курса. После 2-го курса терапии содержание этих бактерий снижалось статистически достоверно, достигая уровня группы К (рис. 3а).

Представительство рода *Prevotella* у пациентов группы АП+ в точках V1 и V2 не имело различий и было выше, чем в группе К. После 2-го курса те-

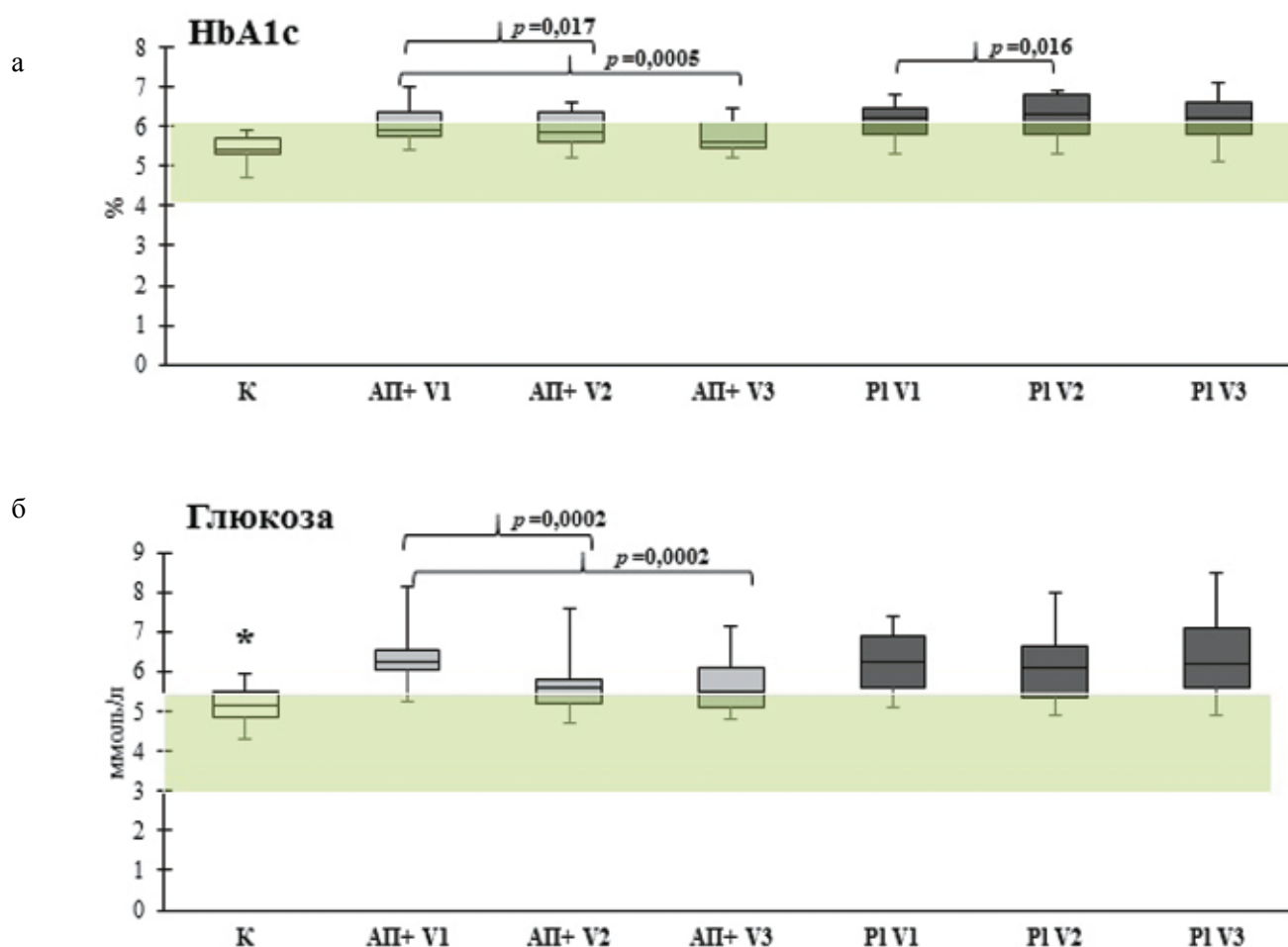
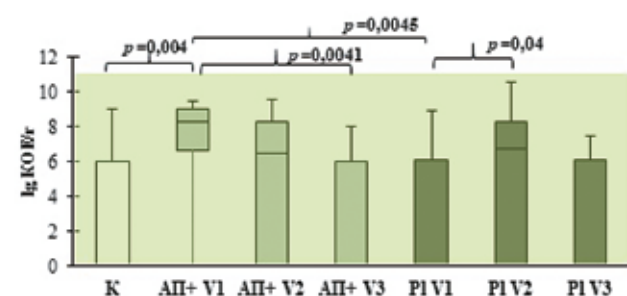
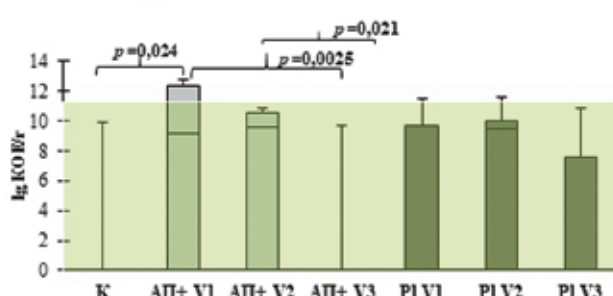


Рис. 2. Исследование параметров углеводного обмена (гликированного гемоглобина — а, глюкозы крови натощак — б) у пациентов с МС до и после терапии аутопробиотиком. Результаты представлены в виде медианы (25 %; 75 %)

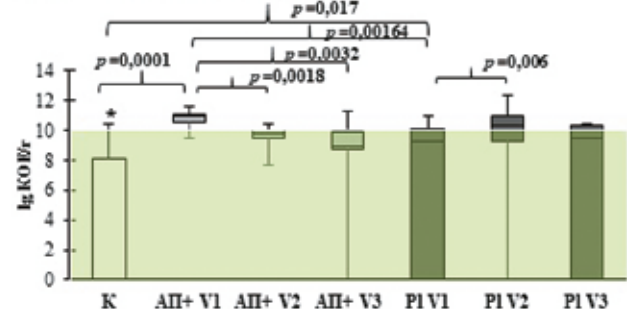
Примечание: * — отличается от всех групп, зеленым выделен диапазон нормальных значений.

Ruminococcus spp.

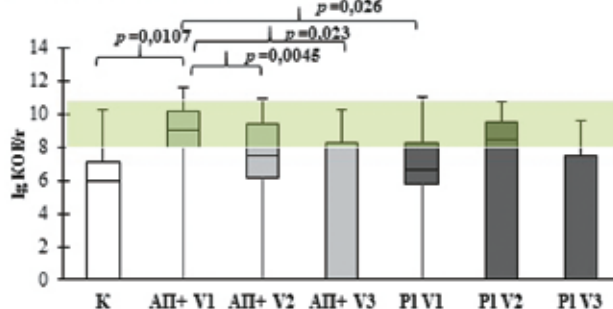
а

Prevotella spp.

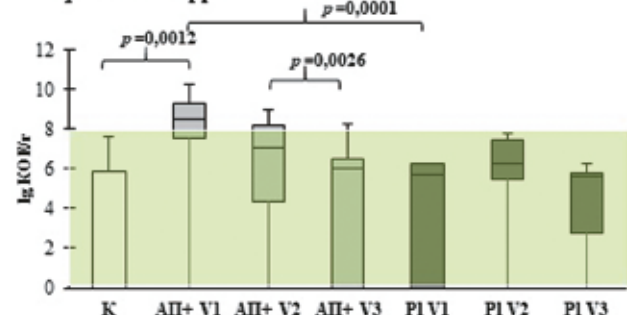
б

Roseburia inulinivorans

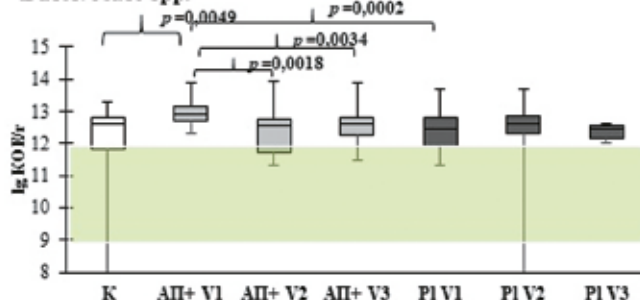
в

Eubacterium rectale

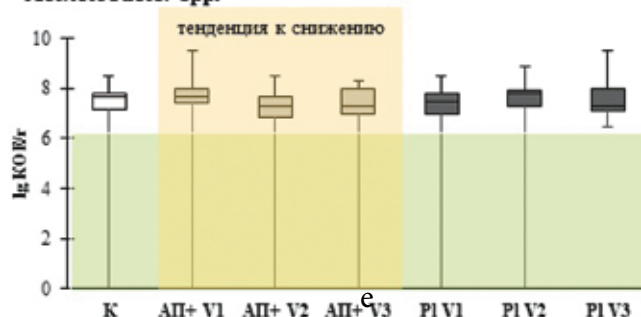
г

Streptococcus spp.

д

Bacteroides spp.

е

Acinetobacter spp.

ж

Рис. 3. Количественное содержание представителей кишечной микробиоты в образцах фекалий пациентов с МС при терапии аутопробиотиком: а — *Ruminococcus* spp., б — *Prevotella* spp., в — *Roseburia inulinivorans*, г — *Eubacterium rectale*, д — *Streptococcus* spp., е — *Bacteroides* spp., ж — *Acinetobacter* spp. Результаты представлены в виде медианы (25 %; 75 %)

Примечание: * — отличается от всех групп. Зеленым выделен диапазон значений, характерный для нормоценоза.

рации наблюдалось снижение численности прево-телл до уровня контроля (рис. 3б).

После 1-го и 2-го курсов терапии ПФПП наблюдалось постепенное уменьшение представительства бактерий *Roseburia inulinivorans* в группе АП+, однако количественное содержание розебурий на всем протяжении эксперимента отличалось от К (рис. 3в).

В группе АП+ в точках V2 и V3 наблюдалось постепенное снижение популяций *Eubacterium rectale* и *Bacteroides* spp. до значений, характерных для контрольной группы. Более выраженные изменения наблюдались после 2-го курса терапии (точка V3) (рис. 3г, 3е).

Количество *Streptococcus* spp. в точках V1 и V2 не отличалось друг от друга, однако после 2-го курса терапии ПФПП наблюдалось снижение представительства стрептококков до уровня К (рис. 3д).

Количественное содержание *Acinetobacter* spp. не изменялось и только в группе АП+ имело тенденцию к постепенному снижению (рис. 3ж).

Итоговые результаты исследования подробно представлены в таблице 3.

Корреляционный анализ

Корреляционный анализ проводился между антропометрическими показателями, параметрами углеводного обмена и количественным содержанием отдельных бактериальных таксонов до проведения терапии ПФПП.

Корреляционный анализ антропометрических показателей и компонентов микробиоценоза (рис. 4) позволил выявить отрицательную корреляционную связь между ИМТ и весом и *Ruminococcus* spp., *Prevotella* spp., *R. inulinivorans*, *E. rectale* и *Bacteroides* spp. В то же время количественное содержание этих же таксонов находилось в прямой связи с концентрациями HbA1c и глюкозы (рис. 5а, 5б). Исключение составляло наличие отрицательной корреляции между уровнем глюкозы и *A. muciniphila*.

ДИСКУССИЯ

В настоящей работе исследована эффективность аутопробиотических энтерококков при комплексной терапии МС с начальной стадией нарушений углеводного обмена и ожирением. Особенностью данного эксперимента был выбор в качестве контрольной группы пациентов с метаболически здоровым ожирением (группа К). У данной категории пациентов наблюдалось только увеличение антропометрических показателей и не выявлялись нарушения углеводного обмена, которые, очевидно, находятся в стадии компенсации.

Ранее было показано, что микробиота больных с доброкачественным ожирением, как правило, не существенно отличается от микробиоты здоровых людей [26, 27]. В данном исследовании выявленные отклонения от нормы проявляются только

Таблица 3. Обобщенные результаты исследования

Параметр	АП+ V1 – АП+ V2	АП+ V1 – АП+ V3	PI V1 – PI V2	PI V1 – PI V3
Вес	↓	↓	-	-
ИМТ	↓	↓	-	-
HbA1c	↓	↓	↑	-
Глюкоза	↓	↓	-	-
<i>Roseburia inulinivorans</i>	↓	↓	↑	-
<i>Ruminococcus</i> spp.	-	↓	↑	-
<i>Prevotella</i> spp.	-	↓	-	-
<i>Eubacterium rectale</i>	↓	↓	-	-
<i>Streptococcus</i> spp.	-	↓	-	-
<i>Bacteroides</i> spp.	↓	↓	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	- Тенденция ↓	- Тенденция↓	-	-

увеличением содержания ацинетобактера и уменьшением популяции эубактерий.

Как и ожидалось, при исследовании кишечного микробиоценоза у пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена выявлено значительно большее количество бактерий, представительство которых отличается от нормобиоза. Так, в группах АП+ и РІ при сравнении с лабораторными показателями, характерными для здоровых людей, было обнаружено увеличение представительства таких родов бактерий, как *Bacteroides* и *Prevotella*, *Roseburia*, *Eubacterium*, *Streptococcus*, *Acinetobacter* и *Ruminococcus*. Следует признать, что это противоречит (за исключением ацинетобактера) данным, полученным зарубежными авторами [11, 28]. Последние, сравнивая микробиоту людей с метаболически здоровым ожирением и МС, обнаружили снижение представительства бифидат-продуцирующих родов *Bacteroides* и *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus* и *Faecalibacterium*. Подобные несоответствия с литературными данными часто встречаются при выявлении особенностей микробиоты кишечника при различных патологиях. Это может быть связано с гендерными, возрастными отличиями, наличием сопутствующих патологий, стадией заболевания и условиями жизни, а также с методами оценки состава кишечного микробиоценоза.

Выявленные особенности больных с МС в России могли быть связаны с характером ежедневного рациона, в котором, как правило, преобладают

продукты животного происхождения с малым количеством овощей, пищевых волокон и большим количеством легкоусвояемых углеводов [29].

В то же время, как и в нашем исследовании, так и другими авторами при МС выявлено увеличение условно-патогенных *Streptococcus* spp. и представителей фила *Proteobacteria* (*Pseudomonadota*), потенциально инициирующих развитие так называемого малого воспаления [15].

В данном исследовании впервые на фоне использования двух курсов терапии аутопробиотическими энтерококками у больных с преддиабетом и ожирением в группе АП+ в отличие РІ удалось обнаружить динамическое снижение антропометрических параметров (МТ и ИМТ), а также HbA1c и глюкозы сыворотки крови.

По литературным данным, применение пробиотиков способно оказывать благоприятный эффект на углеводный обмен и способствовать снижению массы тела у животных с индуцированным СД2 [30, 31] и у больных с МС [32, 33]. Ранее мы использовали пробиотические энтерококки (*E. faecium* L3) и аутопробиотические энтерококки при терапии СД2 [34]. Однако в результате лечения было выявлено только исчезновение признаков диспепсии на фоне отсутствия существенных изменений в составе микробиоты кишечника. Отсутствие влияния на углеводный обмен и антропометрические параметры могло быть связано с тем, что терапия проводилась у больных с более грубыми наруше-

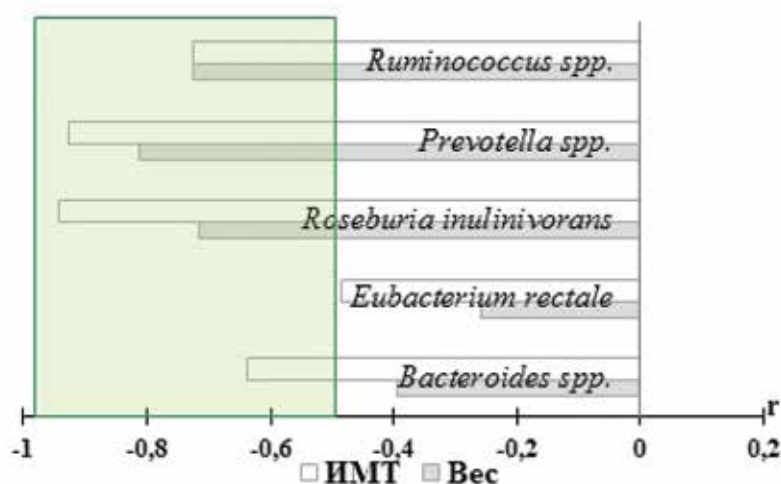


Рис. 4. Корреляционный анализ между антропометрическими показателями (индекс массы тела и вес) и бактериальными таксонами

Примечание: результаты исследования представлены с использованием $p < 0,05$. Поиск корреляций между исследуемыми параметрами проводился с помощью критерия Спирмена. Зеленым выделена область значений r , характерных для корреляционной связи средней (0,5–0,7), высокой (0,7–0,9) и очень высокой (0,9–1) силы.

ниями углеводного обмена и только одним и менее продолжительным курсом (14 дней).

В данном исследовании доказана важность длительного курса терапии и зависимость эффекта аутопробиотика от тяжести течения МС. Начало терапии на ранних стадиях нарушения углеводного обмена (преддиабет) также могло повлиять на ее более благоприятный эффект. Динамические однонаправленные изменения антропометрических показателей и параметров углеводного обмена доказывают целесообразность повторных курсов терапии даже в случае с использованием аутопробиотических штаммов, которые в большей степени адаптированы к существованию в организме и защищены избирательной иммунологической толерантностью к собственным представителям микробиоты [23, 24]. Аутопробиотические штам-

мы микроорганизмов, как известно, способны более длительно персистировать в организме хозяина [35]. Однако их повторное введение в концентрациях, характерных для пробиотических культур, оказывается более эффективным, чем персистирование этих полезных представителей микробиоты в естественных условиях, без дополнительных искусственных увеличений их популяций.

В данном исследовании введение аутопробиотиков привело к снижению условно-патогенных бактерий — стрептококков, и косвенно доказанному снижению ацинетобактерий, что является фактором, сокращающим вероятность возникновения воспалительных процессов. Это полностью совпадает с данными, полученными ранее при эффективном использовании различных пробиотиков при МС [32, 33].

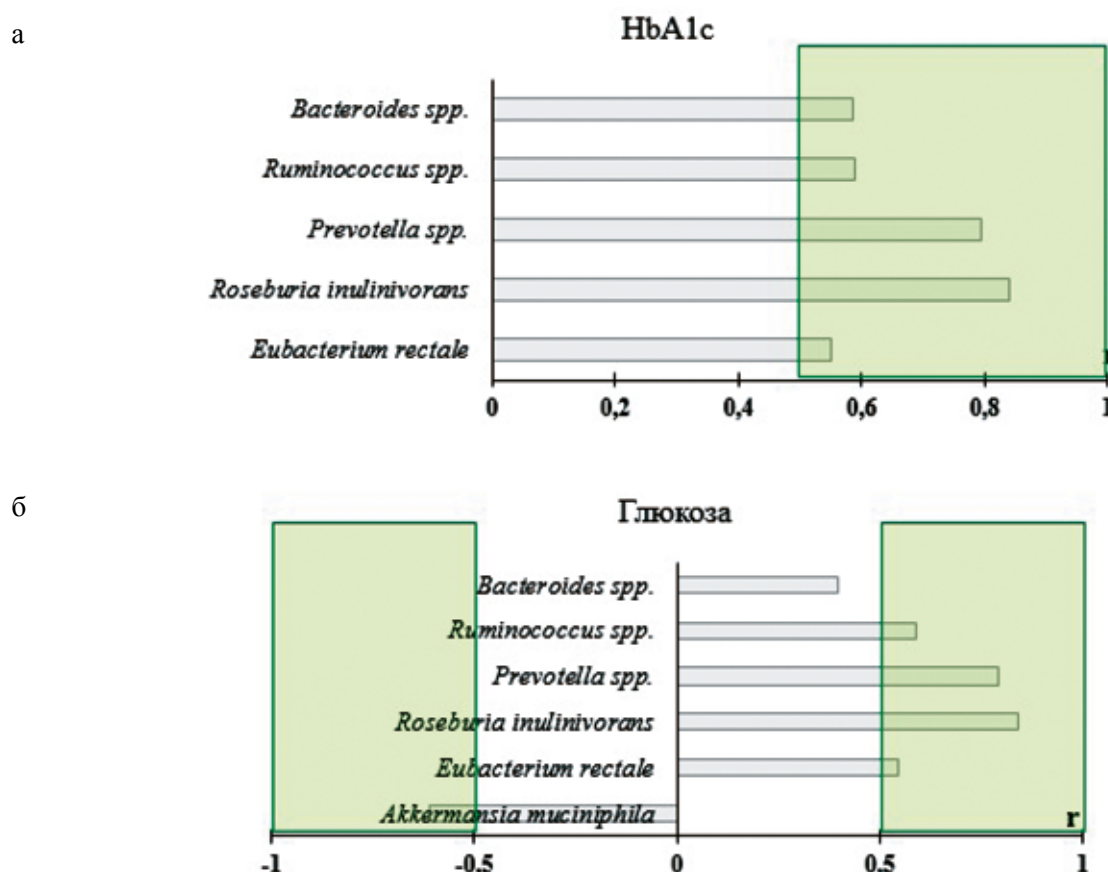


Рис. 5. Корреляционный анализ между показателями углеводного обмена (а — гликированный гемоглобин (HbA1c); б — глюкоза крови натощак) и бактериальными таксонами

Примечание: результаты исследования представлены с использованием $p < 0,05$. Поиск корреляций между исследуемыми параметрами проводился с помощью критерия Спирмена. Зеленым выделена область значений r , характерных для корреляционной связи средней (0,5–0,7), высокой (0,7–0,9) и очень высокой (0,9–1) силы.

Остальные изменения микробиоты достаточно трудно трактовать. Обращало на себя внимание, что большинство контролируемых изменений микробиоты находились в пределах установленной ранее нормы. Так, уменьшение количественного содержания розебурий, превотелл и руминококков можно рассматривать как динамические колебания нормальных показателей. Исключение составили только эубактерии, которых становилось меньше нормы, как и у больных со здоровым вариантом ожирения. Нельзя исключить, что именно эти изменения имели наиболее важное значение для позитивных сдвигов в клинико-лабораторных показателях. Данные, полученные при корреляционном анализе, отчасти объясняют целесообразность изменений в составе микробиоты и, возможно, отражают временные компенсаторные физиологические изменения в организме.

Выяснилось, что количественное содержание *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus* spp., *Prevotella* spp., *Roseburia inulinivorans*, увеличенное до терапии, на фоне использования аутопробиотика (группа АП+) динамически уменьшалось. Эти таксоны имели положительную корреляцию с ИМТ и МТ, а также с уровнем HbA1c. Установленные в данной работе закономерности подтверждают большинство корреляционных связей, выявленных на экспериментальной модели НТГ у крыс [36].

Перечисленные таксоны входят в состав различных функциональных групп/подгрупп фило-метаболического ядра микробиоты [17, 37], отличающихся по ключевым метаболическим путям, однако находящихся в постоянном сложном взаимодействии друг с другом, направленном на сохранение гомеостаза при наличии микрoэкологического равновесия.

Фокусируя внимание на выходящие за пределы нормальных значений изменения в содержании эубактерий, приведем литературные данные о влиянии этих бактерий на вес и углеводный обмен. *Eubacterium rectale* (фила *Bacilliota*, класс *Clostridia*, порядок *Eubacteriales*) — один из наиболее широко представленных в фекалиях человека вид грамположительных микроорганизмов, относящихся к группам по метаболическим особенностям: бутират-продуцирующих и утилизирующих желчные кислоты бактерий [17, 37]. *E. rectale* более распространены в группе пациентов с метаболически здоровым ожирением [38]. Это логически совпадает с отмеченным нами увеличением эубактерий у исследованных пациентов с МС и выявленной нами прямой корреляционной связью между количеством *E. rectale* и антропометрическими показателями. В то же время несколько неожиданным

было снижение популяции этих бактерий в группе К с ожирением без нарушений углеводного обмена. Это можно рассматривать как компенсаторный механизм, нормализующий потенциальные сдвиги в метаболизме глюкозы.

Ранее было отмечено, что метаболические особенности свойств *E. rectale* предполагают разнонаправленное влияние на углеводный обмен, и его чрезмерное количество в составе кишечного микробиоценоза может играть негативную роль. В нашем исследовании максимальное количество эубактерий было обнаружено до терапии в группах АП+ и Р1 на начальной стадии эксперимента и коррелировало с высоким уровнем глюкозы и HbA1c до введения аутопробиотика.

Ruminococcus spp. (фила *Bacilliota*, класс *Clostridia*, порядок *Eubacteriales*) близки таксономически к группе эубактерий, но по метаболическим особенностям их можно отнести к группе пропионат-продуцирующих бактерий [37], *R. gnavus* является воспроизводимым и основным независимым предиктором нескольких признаков МС. Предыдущие исследования показали, что эти бактерии могут переваривать кишечную слизь и стимулировать развитие воспалительных реакций. Данные свойства руминококков, вероятно, способствуют их ассоциации с болезнью Крона [39].

Объяснения корреляции между уменьшением содержания бактериоидов, превотелл и розебурий и выявленными позитивными изменениями клинико-лабораторных показателей сталкиваются с противоречивыми данными об их участии в обмене углеводов и липидов [17, 37, 40–43]. Изучение механизмов действия этих бактериальных таксонов является предметом дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, микробиота кишечника становится потенциальной мишенью для таргетной терапии МС. У больных с ожирением и предиабетом назначение аутопробиотика оказывает положительное влияние на основные проявления МС и может рассматриваться как средство профилактики более серьезных его осложнений, прежде всего связанных с СД2 и развитием сердечно-сосудистой патологии. Такой подход весьма благоприятен, поскольку он позволяет сократить затраты на лечение и значительно снизить риск причинения вреда пациенту по сравнению с более радикальными и инвазивными вмешательствами, используемыми в настоящее время для лечения ожирения и нарушений углеводного обмена.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке Минобр-науки России, соглашение №075-15-2022-302 (20.04.2022). / The work was carried out with the support of the Ministry of Education and Science of Russia, Agreement No. 075-15-2022-302 (04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chazova IE, Mychka VB, Litvin AYU, et al. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian recommendations (second revision). Cardiovascular therapy and prevention. 2009; 8(6):1–29. In Russian [Чазова И.Е., Мычка В.Б., Литвин А.Ю. и др. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6):1–29.]
2. Volovnikova VA, Kotrova AD, Ivanova KA, et al. The role of gut microbiota in the development of obesity. *Juvenis scientia*. 2019;6:4–10. In Russian [Воловникова В.А., Котрова А.Д., Иванова К.А. и др. Роль кишечной микробиоты в развитии ожирения. *Juvenis scientia*. 2019;6:4–10.]
3. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2019;129(10): 4050–4057.
4. Bäckhed F, Manchester J, Semenkovich C, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104: 979–984.
5. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(43):16767–16772.
6. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61:364–371.
7. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010;328(5975):228–231.
8. Duncan SH, Lopley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International journal of obesity*. 2008;32(11):1720–1724.
9. Tuteja S, Ferguson JF. Gut microbiome and response to cardiovascular drugs. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2019;12(9):421–429.
10. de La Serre CB, Ellis CL, Lee J, et al. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2010;299:G440–G448.
11. Haro C, Garcia-Carpintero S, Alcala-Diaz JF, et al. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2016;27:27–31
12. Salyers AA, Vercellotti JR, West SE, et al. Fermentation of mucin and plant polysaccharides by strains of *Bacteroides* from the human colon. *Applied and environmental microbiology*. 1977;33(2):319–322
13. Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, et al. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC biology*. 2013;11(1):1–13.
14. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, et al. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73(4):1073–1078.
15. Borschev Yul, Ermolenko EI. Metabolic syndrome and intestinal microecology. *Translational Medicine*. 2014;1:19–28. In Russian [Борщев Ю.Ю., Ермоленко Е.И. Метаболический синдром и микроэкология кишечника. Трансляционная медицина. 2014;1:19–28.]
16. Gareau MG, Sherman PM, Walker WA (2010) Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010;7(9):503–514.
17. Gut microbiome, bacterial metabolism and metabolic disorders. In: *Metabolic syndrome*. 4th ed. Saint Petersburg: SPSPMU, 2020:67–104. In Russian [Микробиом кишечника, бактериальный метаболизм и метаболические расстройства. В кн.: Метаболический синдром. 1-е изд. СПб: СПбГПМУ, 2020:67–104.]
18. Lee HY, Park JH, Seok SH, et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show antiobesity effects in diet-induced obese mice. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-molecular and cell biology of lipids*. 2006;1761(7):736–744.
19. Gomes AC, Bueno AA, de Souza RGM, et al. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition journal*. 2014;13(1):1–13.
20. Yadav H, Jain S, Sinha P. Effect of Dahi containing *Lactococcus lactis* on the progression of diabetes induced by a high-fructose diet in

rats. Bioscience, biotechnology, and biochemistry. 2006;70(5):1255–8.

21. Anukam KC. Probiotic Toxicity, any evidence? Journal of Pharmacology and Toxicology. 2007;2(7):590–598.

22. Oleskin AV, Shenderov BA. Probiotics, prebiotics and metabiotics: problems and prospects. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2020;2(3):233–243. In Russian [Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, пребиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020;2(3):233–243.]

23. Suvorov A, Karaseva A, Kotyleva M, et al. Autoprobiotics as an Approach for Restoration of Personalised Microbiota. Frontiers in microbiology. 2018;12(9):1869.

24. Solovyova OI, Simanenkova VI, Suvorov AN, et al. The use of probiotics and autoprobiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. Experimental and clinical gastroenterology. 2017;7(143):115–120. In Russian [Соловьева О.И., Симаненков В.И., Суворов А.Н. и др. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;7(143):115–120.]

25. Suvorov AN, Simanenkova VI, Sundukova ZR, et al. Method for producing autoprobiotic of *Enterococcus faecium* being representative of indigenous host intestinal microflora. Patent on the application #2460778C1, 30.12.2010. In Russian [Суворов А.Н., Симаненков В.И., Сундукова З.Р., и др. Способ получения аутопробиотика на основе *Enterococcus faecium*, представителя индигенной микрофлоры кишечника хозяина. Патент по заявке No 2460778C1 от 30.12.2010 г.]

26. Kotrova AD, Shishkin AN, Voropaeva LS, et al. Gender assessment of the gut microbiome in obese patients. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;10:91–99. In Russian [Котрова А.Д., Шишкин А.Н., Воропаева Л.С. и др. Гендерная оценка микробиома кишечника у больных с ожирением. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;10:91–99.]

27. Bakulina NV, Tikhonov SV, Ermolenko EI, et al. Intestinal microbiota, gastroenterological complaints and quality of life in overweight, obese and type 2 diabetes patients. Profilakticheskaya Meditsina. 2022;25(6):80–88. In Russian [Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ермоленко Е.И. и др. Кишечная микробиота, гастроэнтерологические жалобы и качество жизни у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Профилактическая медицина. 2022;25(6):80–88.]

28. Santos-Marcos JA, Perez-Jimenez F, Camargo A. The role of diet and intestinal microbiota in the

development of metabolic syndrome. The Journal of nutritional biochemistry. 2019;70:1–27.

29. Egshatyan LV, Tkacheva ON, Kafarskaya LI, et al. The changes of gut microbiota associated with age and lifestyle. Obesity and metabolism. 2015;12(2):3–9. In Russian [Егшатын Л.В., Ткачева О.Н., Кафарская Л.И. и др. Изменения кишечной микрофлоры, ассоциированные с возрастом и образом жизни. Ожирение и метаболизм. 2015;12(2):3–9.]

30. Kvan OV, Konstantinova YuA, Alyokhina GP, et al. The effect of probiotic drugs on hematological blood parameters of laboratory animals. Bulletin of the Orenburg State University. 2017;6(206):76–79. In Russian [Кван О.В., Константинова Ю.А., Алехина Г.П. и др. Влияние пробиотических препаратов на гематологические показатели крови лабораторных животных. Вестник Оренбургского государственного университета. 2017;6(206):76–79.]

31. Li H, Liu F, Lu J, et al. Probiotic mixture of *Lactobacillus plantarum* strains improves lipid metabolism and gut microbiota structure in high fat diet-fed mice. Frontiers in microbiology. 2020;11:512.

32. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. World journal of gastroenterology: WJG. 2014;20(43):16079–16094.

33. Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ open. 2019;9(3):e017995.

34. Bakulina NV, Tikhonov SV, Ermolenko EI, et al. The use of *E. faecium* probiotic and autoprobiotic in patients with type 2 diabetes mellitus. HERALD of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. 2022;14(1):77–88. In Russian [Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ермоленко Е.И. и др. Использование пробиотических и аутопробиотических *Enterococcus faecium* в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2022;14(1):77–88.]

35. Ermolenko EI, Svirido DA, Kotyleva MP, et al. Correction of rats intestinal dysbiosis using indigenous recombinant strains of enterococci and duration of their persistence in intestinal microbiocenosis. Experimental and clinical gastroenterology. 2016;12:65–69. In Russian [Ермоленко Е.И., Свиридо Д.А., Котылева М.П. и др. Коррекция дисбиоза кишечника крыс индигенными рекомбинантными штаммами энтерококков и длительность их персистенции в составе кишечного микробиоценоза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;12:65–69.]

36. Ermolenko E, Simanenkova A, Voropaeva L, et al. Metformin influence on the intestinal microbiota and

organism of rats with metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(12):6837.

37. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TYa. The philometabolic core of the intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;40:12–34. In Russian [Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. *Альманах клинической медицины*. 2015;40:12–34.]

38. Olivares PDSG, Pacheco ABF, Aranha LN, et al. Gut microbiota of adults with different metabolic phenotypes. *Nutrition*. 2021;90:111293.

39. Grahnmemo L, Nethander M, Coward E, et al. Cross-sectional associations between the gut microbe *Ruminococcus gnavus* and features of the metabolic syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(7):481–483.

40. Wang SZ, Yu YJ, Adeli K. Role of gut microbiota in neuroendocrine regulation of carbohydrate and lipid metabolism via the microbiota-gut-brain-liver axis. *Microorganisms*. 2020;8(4):527.

41. Rios-Covian D, Salazar N, Gueimonde M, et al. Shaping the metabolism of intestinal *Bacteroides* population through diet to improve human health. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:376.

42. Ussar S, Griffin NW, Bezy O, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome. *Cell metabolism*. 2015;22(3):516–530.

43. Larsen N., Vogensen FK, Van Den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS one*. 2010;5(2):e9085.

Информация об авторах:

Алфёрова Любовь Сергеевна, младший научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ»; младший научный сотрудник НИЛ реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ермоленко Елена Игоревна, д.м.н., заведующий НИЛ персонифицированной микробной терапии НИО микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ»;

Черникова Алена Тимуровна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ», младший научный со-

трудник НИЛ клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Новикова Надежда Сергеевна, научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ»;

Анопова Анна Дмитриевна, младший научный сотрудник НИЛ метаболических заболеваний и микробиоты НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васюкова Елена Андреевна, младший научный сотрудник НИЛ эндокринных заболеваний у беременных, Институт эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цапиева Анна Николаевна, к.б.н., научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ»;

Демченко Елена Алексеевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ»; главный научный сотрудник НИЛ реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гладышев Никита Сергеевич, научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ»;

Гладышева Надежда Павловна, научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ»;

Симаненкова Анна Владимировна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ»; старший научный сотрудник лаборатории клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Попова Полина Викторовна, к.м.н., заведующий НИЛ эндокринных заболеваний у беременных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Дмитриев Александр Валентинович, д.б.н., профессор РАН, руководитель НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ»;

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., руководитель лаборатории клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Суворов Александр Николаевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий НИО микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ».

Author information:

Alferova Lyubov S., junior researcher of the scientific research laboratory of personalized microbial therapy of the department of microbial therapy of the Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine» of FSBSI «IEM»; junior researcher of the scientific research laboratory of rehabilitation of Almazov National Medical Research Centre.

Ermolenko Elena I., MD, chief of the scientific research laboratory of personalized microbial therapy of the department of microbial therapy of the Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine» of FSBSI «IEM».

Chernikova Alena T., PhD, junior researcher of the scientific research laboratory of personalized microbial therapy of the department of microbial therapy of the Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine» of FSBSI «IEM»; junior researcher of the scientific research laboratory of clinical endocrinology of Almazov National Medical Research Centre.

Novikova Nadezhda S., researcher of the scientific research laboratory of personalized microbial therapy of the department of microbial therapy of the Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine» of FSBSI «IEM».

Anopova Anna D., junior researcher of the scientific research laboratory of metabolic syndrome of Almazov National Medical Research Centre.

Vasyukova Elena. A., junior researcher of the scientific research laboratory of endocrine diseases in pregnant women of Almazov National Medical Research Centre.

Tsapieva Anna N., PhD, researcher of the scientific research laboratory of personalized microbial therapy

of the department of microbial therapy of the Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine» of FSBSI «IEM».

Demchenko Elena. A., MD, leading researcher of the scientific research laboratory of personalized microbial therapy of the department of microbial therapy of the Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine» of FSBSI «IEM»; chief researcher of the scientific research laboratory of rehabilitation of Almazov National Medical Research Centre.

Gladyshev Nikita S., researcher of the scientific research laboratory of personalized microbial therapy of the department of microbial therapy of the Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine» of FSBSI «IEM».

Gladysheva Nadezhda P., researcher of the scientific research laboratory of personalized microbial therapy of the department of microbial therapy of the Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine» of FSBSI «IEM».

Simanenkova Anna V., PhD, researcher of the scientific research laboratory of personalized microbial therapy of the department of microbial therapy of the Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine» of FSBSI «IEM»; senior researcher of the scientific research laboratory of clinical endocrinology of Almazov National Medical Research Centre.

Popova Polina V., PhD, chief of the scientific research laboratory of endocrine diseases in pregnant women of Almazov National Medical Research Centre.

Dmitriev Alexander V., Dr.Sc., Professor of RAS, director of the Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine» of FSBSI «IEM».

Karonova Tatyana L., MD, head of the scientific research laboratory of clinical endocrinology of Almazov National Medical Research Centre.

Suvorov Alexander N., MD, corresponding member of RAS, chief of the research department of microbial therapy of the Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine» of FSBSI «IEM».