

Е.Д. Кириллова, В.В. Муравьева, Е.Л. Исаева,
А.В. Скоробогатый, К.Н. Жигалова,
А.А. Козлова, Т.В. Припутневич, Г.Е. Чернуха



Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

Особенности микробиоты кишечника у пациенток с синдромом поликистозных яичников

Обоснование. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее распространенная эндокринопатия, ассоциированная с бесплодием и метаболическими нарушениями. Этиология и патогенез СПКЯ до конца не изучены. Имеются разноречивые данные о роли нарушений кишечной микробиоты (КМ) в генезе инсулинорезистентности и развитии СПКЯ. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ состава КМ пациенток с СПКЯ и здоровых женщин, оценить связь различных групп микроорганизмов с маркерами хронического воспаления. **Методы.** Проведено одноцентровое одномоментное исследование с участием 148 женщин: 118 с СПКЯ и 30 соматически здоровых женщин в возрасте от 18 до 40 лет. Выполнены комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, оценка состава КМ методом культуромики. **Результаты.** При СПКЯ выявлено снижение индекса видового богатства (Маргалефа) по сравнению со здоровыми женщинами. Отмечено статистически значимое снижение уровня колонизации *Bacteroides* (*B. vulgatus*, *B. eggerthii*, *B. caccae*), *Lactobacillus gasseri*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Escherichia coli* (*E. coli*) и, напротив, увеличение популяции гамма-протеобактерий семейства *Enterobacteriaceae* и бета-протеобактерий порядка *Burkholderiales*, а также *Erysipelatoclostridium ramosum* по сравнению со здоровыми женщинами. Корреляционный анализ выявил отрицательную корреляцию бактерий родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* с IL-6, а также вида *E. coli* с IL-6 и C-реактивным белком у пациенток с СПКЯ. Положительная корреляция наблюдалась между уровнем IL-6 и титром бактерий вида *E. ramosum*. **Заключение.** Кишечная микробиота пациенток с СПКЯ характеризуется снижением видового богатства, усугубляющимся нарушением баланса микробных сообществ, ассоциированным с повышенными уровнями провоспалительных маркеров, по сравнению со здоровыми женщинами.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, микробиота кишечника, желудочно-кишечный тракт, хроническое субклиническое воспаление, СРБ, IL-6

Для цитирования: Кириллова Е.Д., Муравьева В.В., Исаева Е.Л., Скоробогатый А.В., Жигалова К.Н., Козлова А.А., Припутневич Т.В., Чернуха Г.Е. Особенности микробиоты кишечника у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Вестник РАМН.* 2023;78(4):269–280. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn6442>

269

E.D. Kirillova, V.V. Muravieva, E.L. Isaeva, A.V. Skorobogatiy, K.N. Zhigalova,
A.A. Kozlova, T.V. Priputnevich, G.E. Chernukha

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russian Federation

Features of the Gut Microbiota in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Background. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy associated with infertility and metabolic disorders. The etiology and pathogenesis of PCOS are not fully understood. The role of gut microbiota (GM) disorders in the genesis of insulin resistance and in the development of PCOS is ambiguous. **Aims** — to compare the GM of patients with PCOS and healthy women, to evaluate the relationship of various groups of microorganisms with markers of chronic inflammation. **Methods.** A single-center cross-sectional study was conducted involving 148 women: 118 with PCOS and 30 somatically healthy women aged 18–40 years. A comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination was performed, as well as an assessment of the composition of the GM using the cultural analysis method. **Results.** In PCOS, a decrease in the GM diversity Margalef index was revealed compared to healthy women. A statistically significant decrease in the level of colonization of *Bacteroides* (*B. vulgatus*, *B. eggerthii*, *B. caccae*), *Lactobacillus gasseri*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Escherichia coli* (*E. coli*) and, on the contrary, an increase in the population of gamma-proteobacteria of the family *Enterobacteriaceae* and beta-proteobacteria of the order *Burkholderiales*, as well as *Erysipelatoclostridium ramosum* (*E. ramosum*), compared with healthy women. Correlation analysis revealed a negative correlation of bacteria of the genera *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* with IL-6, as well as *E. coli* with IL-6 and C-reactive protein in patients with PCOS. A positive correlation was observed between the level of IL-6 and the abundance of bacteria of the species *E. ramosum*. **Conclusions.** The GM of PCOS patients is characterized by a decrease in Margalef diversity index, aggravated by the imbalance in microbial communities, accompanied by an increase in the levels of pro-inflammatory markers, compared with healthy women.

Keywords: polycystic ovary syndrome, BMI, gut microbiota, gastrointestinal tract, chronic low-grade inflammation, CRP, IL-6

For citation: Kirillova ED, Muravieva VV, Isaeva EL, Skorobogatiy AV, Zhigalova KN, Kozlova AA, Priputnevich TV, Chernukha GE. Features of the Gut Microbiota in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(4):269–280. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn6442>

Обоснование

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее распространенная эндокринопатия, частота которой может достигать 20% [1]. Согласно Роттердамским критериям, СПКЯ диагностируется при наличии хотя бы двух из трех классических признаков: гиперандрогении, олиго-/ановуляции и поликистозных яичников по УЗИ. СПКЯ ассоциирован не только с нарушениями менструального цикла, гирсутизмом и бесплодием, но и с метаболическими нарушениями, в основе которых лежит инсулинорезистентность, а также хроническим субклиническим воспалением [2]. В последнее время в центре внимания исследователей находится вопрос о роли нарушений кишечной микробиоты (КМ) в генезе инсулинорезистентности и развитии СПКЯ. Первые исследования в этой области свидетельствовали о связи КМ с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и метаболическим синдромом [3–5]. Наиболее изучена связь КМ с ожирением, СД2 и метаболическим синдромом. Обнаружено снижение количества *Firmicutes* и *Clostridium* у больных метаболическим синдромом по сравнению со здоровыми людьми, а также увеличение количества жировой ткани у стерильных мышей после пересадки КМ от мышей с ожирением [6].

В 2012 г. К. Tremellen и К. Pearce предложили теорию, согласно которой дисбиоз КМ, возникший вследствие погрешностей в диете, может приводить к дисфункции кишечного барьера и эндотоксемии с последующим развитием хронического субклинического воспаления, инсулинорезистентности и гиперандрогении, характерной для СПКЯ [7]. В дальнейшем подтверждение этой теории получено как на мышиных моделях, так и у людей [8–11]. Однако результаты исследований немногочисленны и противоречивы.

Дискуссионным является вопрос о возможности коррекции эндокринно-метаболических нарушений при СПКЯ путем влияния на состав КМ. В литературе обсуждается по-

тенциальная роль метформина, пробиотиков и трансплантации КМ от здоровых доноров в терапии СПКЯ [12].

Все это определяет целесообразность поиска новых звеньев патогенеза и совершенствования подходов к терапии СПКЯ.

Цель исследования — провести сравнительный анализ состава КМ пациенток с СПКЯ и здоровых женщин, оценить связь различных групп микроорганизмов с маркерами хронического воспаления.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное исследование. В исследование включено 118 женщин с СПКЯ (основная группа) и 30 здоровых женщин (группа сравнения), сопоставимых по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения в основную группу:

- возраст от 18 до 40 лет;
- СПКЯ, диагностированный по Роттердамским критериям 2003 г.;
- наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения в основную группу:

- тяжелые соматические заболевания;
- системные аутоиммунные заболевания;
- прием гормональной и антибактериальной терапии менее чем за 3 мес до включения в исследование.

Критерии включения в группу сравнения:

- возраст от 18 до 40 лет;
- отсутствие признаков СПКЯ;
- наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения в группу сравнения:

- наличие минимум одного из трех Роттердамских критериев СПКЯ 2003 г.;

270

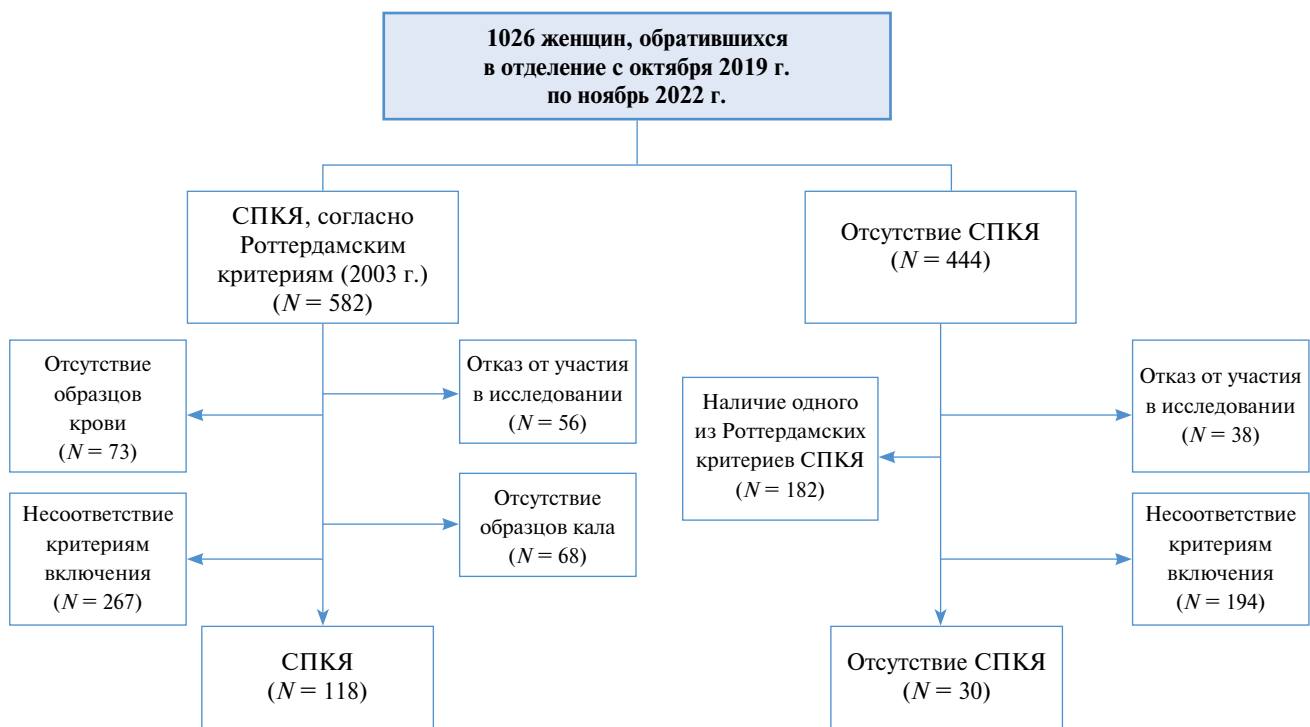


Рис. 1. Блок-схема отбора участников исследования

- тяжелые соматические заболевания;
- системные аутоиммунные заболевания;
- прием гормональной и антибактериальной терапии менее чем за 3 мес до включения в исследование.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование продолжалось с 2019 по 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем участницам проведено общее клинико-анамнестическое обследование с расчетом ИМТ (вес/рост²). С целью постановки диагноза, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, проводилось исследование гормонального профиля на 2–3-й день менструального цикла и УЗИ органов малого таза на 5–7-й день менструального цикла [13]. Всем участницам проводились определение содержания С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей (TNF-α) в сыворотке крови и оценка состава КМ.

Анализ в подгруппах

Сравнение состава КМ проводилось между основной группой — пациентки с СПКЯ и группой сравнения — здоровые женщины, сопоставимые по возрасту и ИМТ.

Методы регистрации исходов

Определение содержания IL-1β, IL-6 и TNF-α в образцах сыворотки периферической крови выполнялся методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия) и планшетного спектрофотометра Infinity F50 TECAN. Исследование СРБ проводили турбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе BA-400 (Biosystems, Испания).

Оценка состава КМ проводилась культуральным методом с использованием элементов культуromики, позволяющей выделять максимально возможное количество микроорганизмов, и их последующей идентификацией методом матрично-активированной лазерной десорбционно/ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS).

При проведении исследования участники не принимали препараты, способные повлиять на микробиоту: противодиарейные, потивогельминтные, антибиотики (в течение последних 3 мес), слабительные, нестероидные противовоспалительные препараты, лечебные и очищающие клизмы. Отбиралась проба кала после естественной дефекации, исключая попадание мочи в биоматериал. Критерием включения в исследование были женщины с оформленным или кашицеобразным характером кала, без признаков диареи. Кал собирали в предварительно подготовленную сухую чистую емкость на стерильный лист бумаги, откуда отбирался образец кала в стерильный пластиковый контейнер в количестве 8–10 см³ (~2 чайные ложки) при помощи специальной «ложки» встроенной в крышку контейнера. Учитывая присутствие строгих анаэробов в биообразце, контейнер с неплотно закрытой крышкой помещался в пластиковый пакет с газогенерирующим составом для создания анаэробноза (AnaeroGen, Termo Scientific) в соответствии с инструкцией. Биоматериал

доставлялся в лабораторию в короткие сроки (не позднее 2 ч после сбора фекалий).

В основе культурального исследования использован метод изучения микробиоты просвета толстой кишки, разработанный В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед [14]. Сущность метода заключается в мерном посеве 10-кратных разведений кала в физиологическом растворе на универсальные, селективные и дифференциально-диагностические среды, позволяющие выделить чистые культуры микроорганизмов и определить количество каждого вида в 1 г биологического материала. Из образцов кала отщипывали 1 г на аналитических весах, добавляли 9 мл физиологического раствора, получая исходное разведение материала (10⁻¹), гомогенизировали в течение 5–10 мин с помощью вихревого смесителя, затем готовили ряд 10-кратных разведений в стерильном физиологическом растворе от 10⁻² до 10⁻⁹. Из полученных разведений производили посев 0,1 мл суспензии в чашки Петри с агаризованными питательными средами и растирали стерильным шпателем от большего разведения к меньшему.

Для работы с облигатными анаэробами сразу после доставки в лабораторию биоматериал помещали в анаэробный бокс, из середины образца отбирали его часть, взвешивали, готовили серию 10-кратных разведений в прередуцированном физиологическом растворе и проводили посев в условиях анаэробного бокса.

Для выделения факультативно-анаэробных и аэробных бактерий использовали колумбийский кровяной агар, хромогенную среду Brilliance, сальмонелла-шигелла-агар, декстрозный агар, среду для выявления и дифференциации *Streptococcus agalactiae* (CHROMagar, Франция), маннит-солевой агар (Himedia, Индия), энтерококковый агар, агар Эндо (ФГУН «ГНЦ ПМБ», Россия) и для грибов — агар Сабуро (Oxoid, Великобритания). Лактобациллы культивировали на лактобакагаре (ФГУН «ГНЦ ПМБ», Россия). Облигатные анаэробы выделяли на прередуцированном агаре Шедлера с необходимыми добавками, основном агаре для анаэробов, железосульфитном агаре, перфрингенс агаре, селективном агаре для *Clostridium difficile* (Oxoid, Великобритания). Бифидобактерии культивировали на агаре для бифидобактерий (Himedia, Индия).

Для культивирования микроаэрофилов использовали СО₂-инкубатор (Joan, Франция) (концентрация СО₂ — 5%). Строгие анаэробы выращивали в анаэробном боксе (Whitley DG 250 Anaerobic Workstation, Великобритания) в атмосфере трехкомпонентной газовой смеси (N₂ — 80%; СО₂ — 10%; Н₂ — 10%). Грибы инкубировали в термостате при 30 °С в течение 5 дней. Идентифицировали микроорганизмы методом MALDI-TOF MS с помощью масс-спектрометра AutoFlex III с программным обеспечением Maldi BioTyper (Bruker Daltonics, Германия), версия 4.0. Микроорганизм считали идентифицированным до вида с высокой степенью вероятности при значениях SCORE ≥ 2,0. У трудноидентифицируемых культур (значение SCORE < 2,0) проводили секвенирование участка гена 16S рРНК. ДНК культур выделяли с использованием набора реагентов для выделения ДНК «Проба-ЦиТо» («ДНК-технология», Россия). После культивирования проводили подсчет количества каждого вида микроорганизма (с учетом видовой идентификации) в 1 г биоматериала по числу колоний, выросших на питательных средах, с пересчетом на количество посевного материала и степени его разведения по формуле

$$M = P \times 10^{n+1},$$

где M — число микроорганизмов в 1 г биологического материала пациента; P — число колоний; n — разведение.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол заседания № 8 от 31 октября 2019 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS (IBM Statistical Package for the Social Sciences, версия 21). Для количественных показателей рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), медиана (Me), интерквартильный размах ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$). Для качественных и порядковых показателей — частоты (%). Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M (SD)$, параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, — в формате $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$. Для нахождения различий между группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали критерий ANOVA (для нескольких групп) и затем применяли попарное сравнение групп с помощью t -критерия Стьюдента для двух независимых выборок. В случае неподтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Краскела–Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществляли попарное сравнение групп с помощью метода U -критерия Манна–Уитни для несвязанных совокупностей.

Для оценки видового богатства рассчитывался индекс Маргалефа по формуле

$$D_Mg = (S - 1) / \ln N,$$

где S — число выявленных видов; N — общее число особей всех S видов.

Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовали метод Хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность.

Корреляционный анализ проводился с помощью метода Пирсона (для нормально распределенных параметров). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Клиническая характеристика участниц исследования представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

Результаты изучения КМ обследуемых женщин показали, что большинство микроорганизмов среди царства прокариот относилось к четырем типам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. У пациенток с СПКЯ (см. рис. 1) среди *Firmicutes* встречались микроорганизмы 23 родов, при этом наиболее часто — *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Clostridium* и *Veillonella*. В составе *Actinobacteria* были микроорганизмы 15 родов с доминированием по частоте выделения *Bifidobacterium* и *Corynebacterium*. Тип *Proteobacteria* включал 22 рода, среди которых чаще обнаруживали бактерии родов *Escherichia*, *Klebsiella* и *Citrobacter*. Среди *Bacteroidetes* встречались микроорганизмы 6 родов с преобладанием по частоте выделения 3 родов: *Bacteroides*, *Parabacteroides* и *Prevotella*. Реже встречались микроорганизмы двух типов, принадлежащие к царству *Fungi*: *Ascomycota* (11 родов), в том числе грибы рода *Candida*, и *Basidiomycota* (3 рода).

У здоровых женщин КМ представлена микроорганизмами тех же четырех типов. Среди *Firmicutes* встречались микроорганизмы 11 родов, наиболее часто — *Enterococcus*, *Lactobacillus* и *Clostridium*, среди *Actinobacteria* — 6 родов с доминированием по частоте выделения *Bifidobacterium* и *Corynebacterium*. Тип *Proteobacteria* включал 7 родов, среди которых чаще обнаруживали *Escherichia* и *Klebsiella*, тип *Bacteroidetes* — 5 родов с преобладанием *Bacteroides* и *Prevotella*.

Суммарно выделены микроорганизмы 51 семейства, 80 родов и 320 видов. На рис. 2 представлен состав основных филотипов КМ у пациенток с СПКЯ, на рис. 3 — у здоровых женщин.

По результатам культурального исследования проведено сравнение видового богатства в группах СПКЯ и сравнение с помощью индекса Маргалефа. Выявлено статистически значимо более высокое видовое богатство в группе сравнения (4,3 (3,5; 5,6)) в отличие от пациенток с СПКЯ (3,0 (2,4; 3,9)) (рис. 4).

Сравнительный анализ наиболее часто встречаемых групп микроорганизмов в составе КМ у пациенток с СПКЯ и в группе сравнения представлен на рис. 5.

Установлено, что в отличие от группы сравнения при СПКЯ частота встречаемости энтеробактерий, кроме

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациенток с синдромом поликистозных яичников и группы сравнения

Показатель	Значение показателя в группах		
	СПКЯ (n = 118)	Группа сравнения (n = 30)	p-значение
Возраст, лет	25,2 (5,6)*	27,1 (6,4)*	>0,05
ИМТ, кг/м ²	24,2 (5,1)*	24,5 (5,0)*	>0,05
Избыточная масса тела, абс. (%)	19 (16,1)	5 (16,7)	>0,05
Ожирение, абс. (%)	19 (16,1)	6 (20,0)	>0,05
Аменорея, абс. (%)	22 (18,6)	0	0,005
Олигоменорея, абс. (%)	96 (81,4)	0	<0,001
Биохимическая гиперандрогения, абс. (%)	90 (76,3)	0	<0,001

Примечание. * — $M (SD)$. СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ИМТ — индекс массы тела.

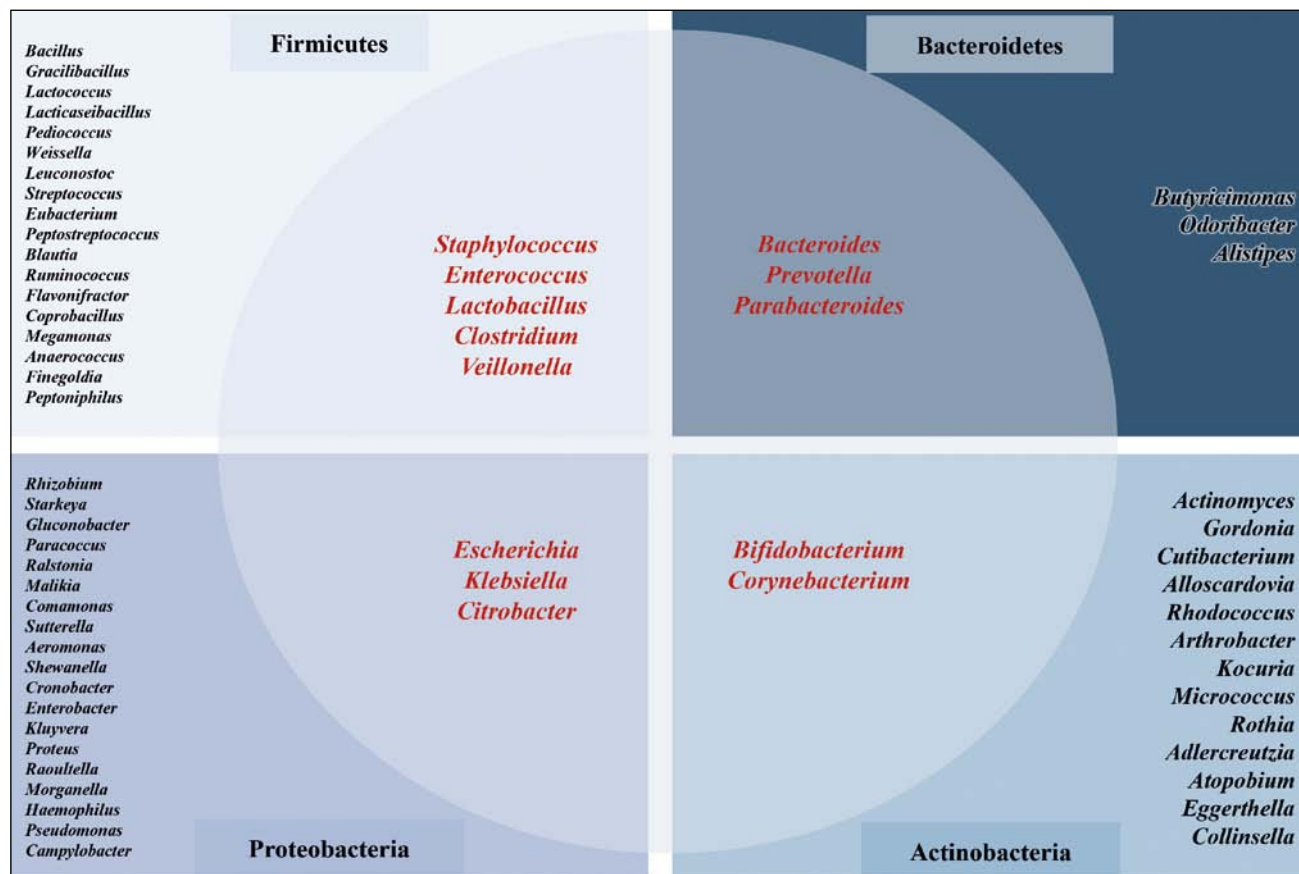


Рис. 2. Состав микробиоты кишечника у женщин с синдромом поликистозных яичников

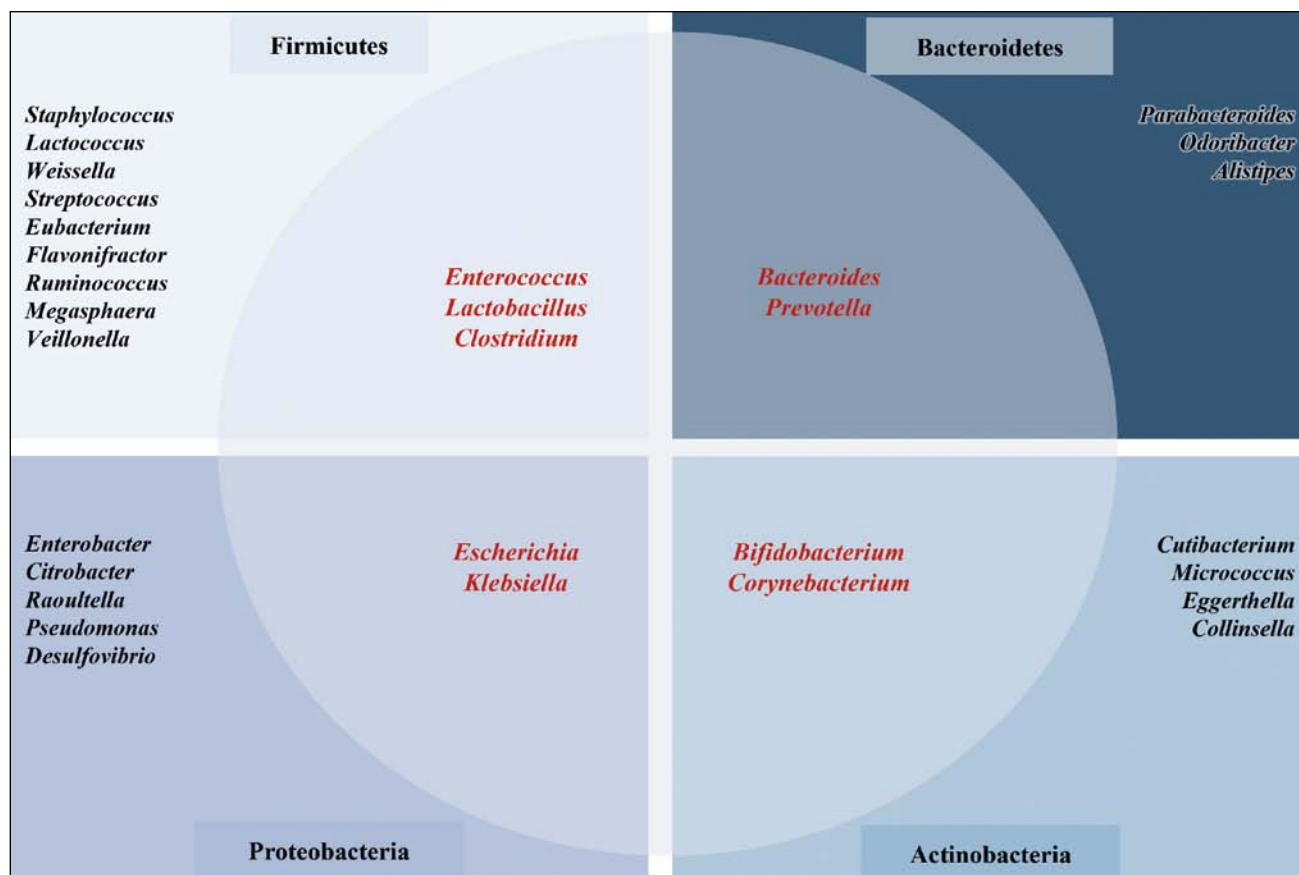
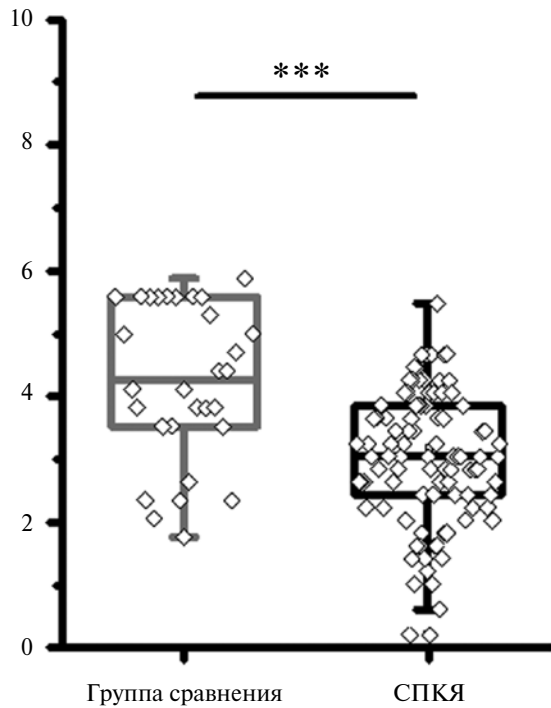


Рис. 3. Состав микробиоты кишечника у здоровых женщин



274

Рис. 4. Видовое богатство кишечной микробиоты у пациенток с синдромом поликистозных яичников и в группе сравнения (индекс Маргалефа)

Примечание. *** p -value < 0,001, тест Манна–Уитни.

Escherichia coli (*E. coli*) (гамма-*Proteobacteria*), стрептококков, энтерококков, стафилококков (*Staphylococcus aureus* и коагулазоотрицательных), кластридий (тип *Firmicutes*), а также микроскопических грибов была выше. Напро-

тив, у здоровых женщин наблюдалась большая частота выделения бифидобактерий (тип *Actinobacteria*), лактобацилл (тип *Firmicutes*), кишечной палочки (тип гамма-*Proteobacteria*), бактероидов (тип *Bacteroidetes*) и прочих облигатных анаэробов. Однако статистически значимые отличия касались прочих энтеробактерий (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*) ($p = 0,012$), *Enterococcus* ($p = 0,02$) и грибов ($p = 0,02$), которые в 1,5–2,0 раза чаще встречались при СПКЯ, а также вида *E. coli* ($p = 0,002$) и рода *Lactobacillus* ($p = 0,005$), частота встречаемости которых была в 1,5 раза выше в группе сравнения.

Результаты оценки качественного и количественного состава КМ обобщены на тепловой карте (рис. 6).

Из тепловой карты следует, что в составе КМ у пациенток с СПКЯ в отличие от группы сравнения выявлено статистически значимое повышение частоты встречаемости условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), относящихся к порядку *Burkholderiales* ($p = 0,033$) (преимущественно *Sutterella* и *Comamonas*), энтеробактерий, за исключением *E. coli* (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*) ($p = 0,012$) и *Enterococcus* ($p = 0,02$). Более низкая частота встречаемости была отмечена у представителей рода *Parabacteroides* ($p = 0,01$), *Veillonella* ($p = 0,01$), *Escherichia* ($p = 0,002$) и *Lactobacillus* ($p = 0,005$) при СПКЯ в отличие от группы сравнения. У пациенток с СПКЯ также обнаружено повышение численности представителей семейства *Enterobacteriaceae*, отличных от *E. coli*, (6 (6,0; 6,8) и 4,5 (3,7; 5,3), $p = 0,043$). Кроме того, при СПКЯ статистически значимо более высокая степень обсемененности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечена для рода *Erysipelatoclostridium* ($p = 0,004$). В группе сравнения отмечены более высокие титры бактерий из группы комменсалов — родов *Bacteroides*, *Lactobacillus* и *Escherichia* по сравнению с пациентками с СПКЯ (табл. 2).

Более детальный количественный анализ состава КМ показал статистически значимые отличия в уровнях

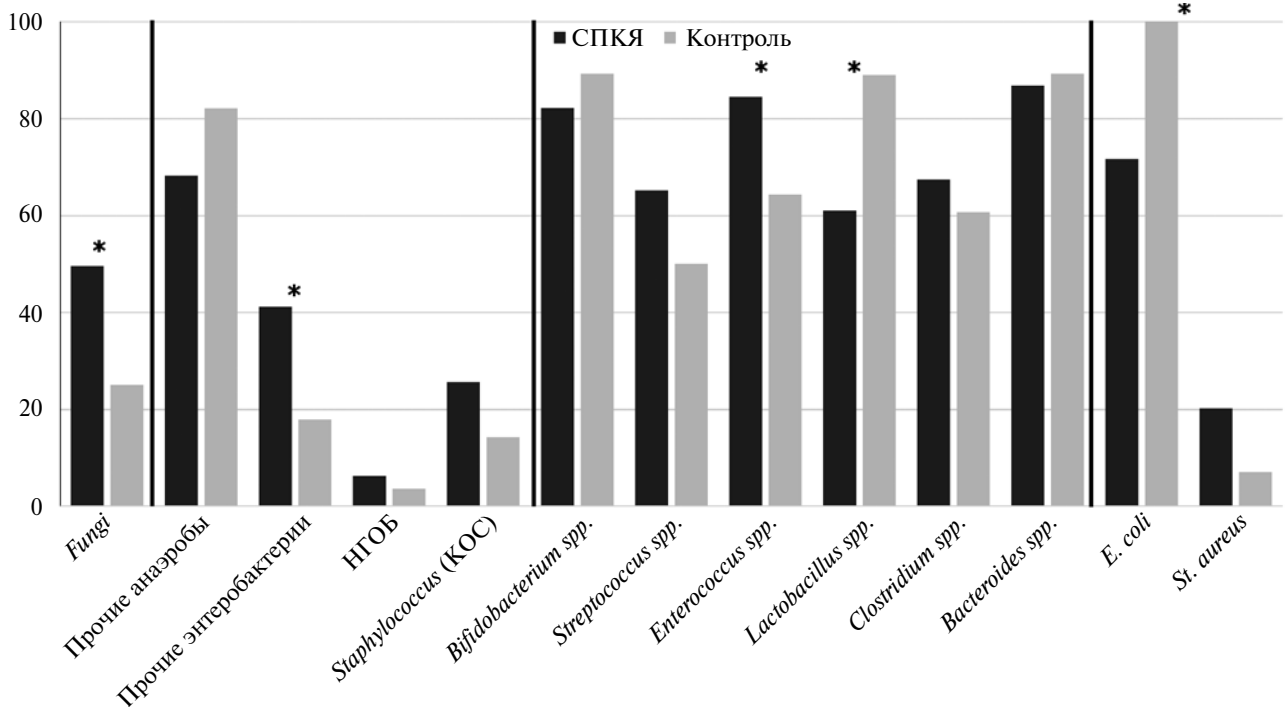


Рис. 5. Частота встречаемости основных групп микроорганизмов у пациенток с синдромом поликистозных яичников и в группе сравнения

Примечание. * p < 0,05, Хи-квадрат; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; НГОБ — неферментирующие грамотрицательные бактерии; КОС — коагулазоотрицательные стафилококки.

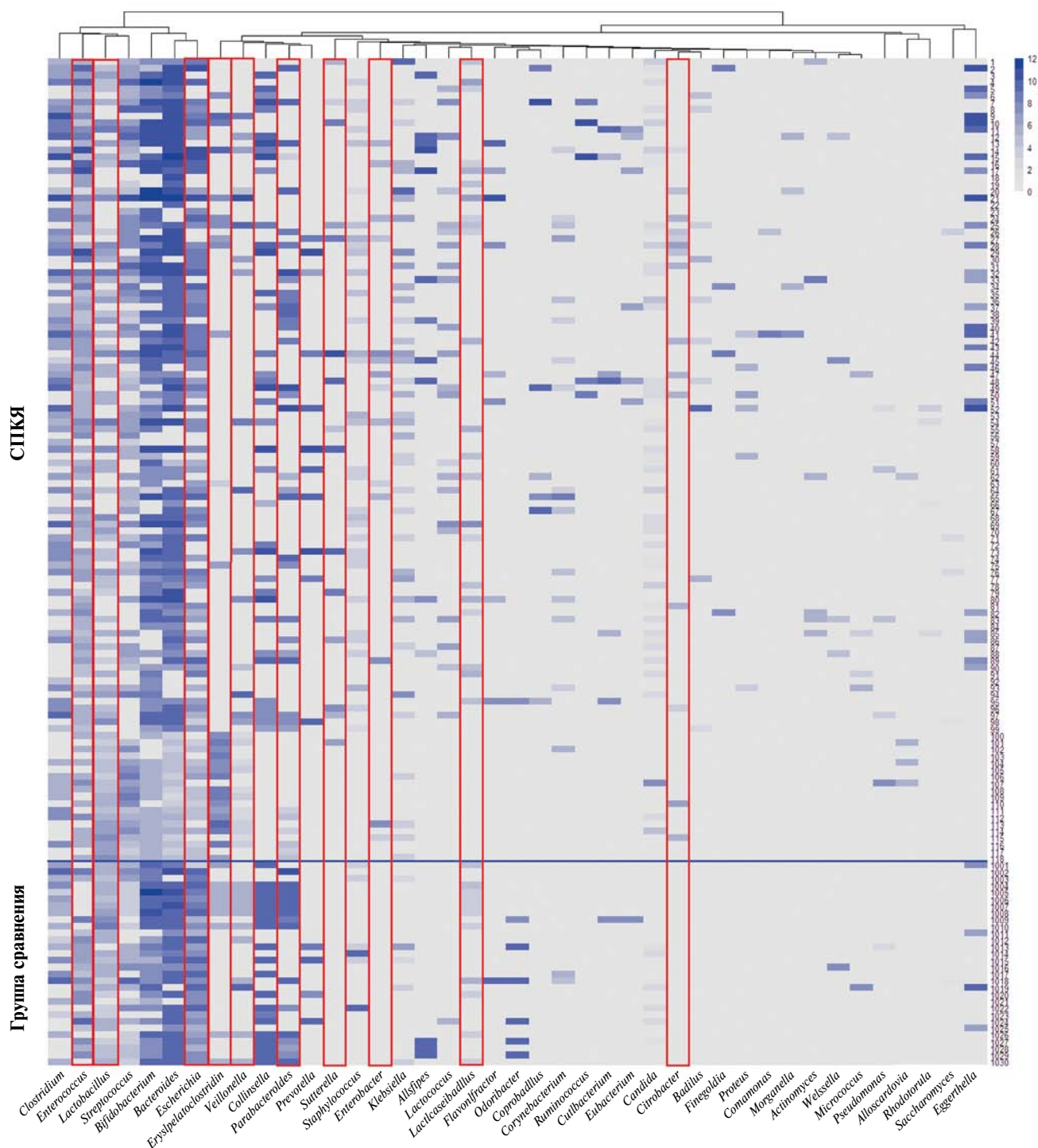


Рис. 6. Тепловая карта состава кишечной микробиоты пациенток с синдромом поликистозных яичников и здоровых женщин

Примечание. СПКЯ — синдром поликистозных яичников; КМ — кишечная микробиота. Представлено графическое изображение количественного и качественного состава КМ пациенток с СПКЯ и здоровых женщин. Каждая тонкая горизонтальная линия представляет собой состав КМ у одной женщины (титр микроорганизмов в lg КОЕ/г обозначен цветом).

колонизации ЖКТ для некоторых видов функционально значимых микроорганизмов — продуцентов ферментов и короткоцепочечных жирных кислот (см. табл. 2). При СПКЯ это проявлялось в снижении колонизационных показателей бактерий, представляющих часть КМ, в том числе микроорганизмов, играющих важную роль в поддержании клеточного гомеостаза макроорганизма или в реализации механизмов воспаления.

При сравнении уровня колонизации ЖКТ облигатными анаэробами обнаружено, что среди 15 видов

семейства *Bacteroidaceae* в группе пациенток с СПКЯ отмечено статистически значимое снижение количественных показателей для таких видов, как *Bacteroides vulgatus* ($p = 0,029$), *Bacteroides eggerthii* ($p = 0,001$), *Bacteroides caccae* ($p = 0,006$). Выявлено снижение количества *E. coli* ($p < 0,001$) в отличие от группы сравнения. Кроме того, на фоне общего снижения количества бактерий семейства *Lactobacillaceae* отмечалось значительное снижение титров двух видов — *L. gasseri* ($p = 0,01$) и *L. rhamnosus* ($p = 0,043$). Напротив, статистически значимо бо-

Таблица 2. Статистически значимые отличия количественных показателей бактерий у пациенток с синдромом поликистозных яичников и здоровых женщин

Микроорганизм	Количество бактерий (медиана (ИКР), lg КОЕ/г)		p-value
	Пациентки с СПКЯ	Группа сравнения	
<i>Erysipelatoclostridium ramosum</i>	8 (7,0; 8,3)	6 (6,0; 6,0)	0,004
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (6,0; 8,0)	5 (4,5; 6,0)	0,034
<i>Escherichia coli</i>	7 (7,0; 9,0)	8 (7,3; 9,8)	<0,001
<i>Bacteroides caccae</i>	9 (8,0; 10,0)	10 (9,3; 10,0)	0,006
<i>Bacteroides eggerthii</i>	9 (9,0; 10,5)	10 (10,0; 10,0)	<0,001
<i>Bacteroides vulgatus</i>	9 (8,0; 10,5)	10 (8,5; 11,0)	0,03
<i>Lactobacillus gasseri</i>	5 (5,0; 6,0)	6 (5,5; 6,0)	0,01
<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i>	4 (4,0; 4,8)	5 (4,25; 6,0)	0,043

Примечание. СПКЯ — синдром поликистозных яичников.

лее высокая степень обсемененности ЖКТ отмечена для *Erysipelatoclostridium ramosum* (*E. ramosum*) ($p = 0,004$) и *Staphylococcus aureus* ($p = 0,034$).

В рамках данного исследования проведена оценка показателей провоспалительных маркеров в сыворотке крови. Уровни IL-6, TNF- α и СРБ у пациенток с СПКЯ (соответственно 1,2 (0,8; 2,0); 0,7 (0,2; 1,2); 4,8 (3,2; 5,8)) были значительно выше, чем в группе сравнения (соответственно 0,5 (0,2; 0,8); 0,2 (0,1; 0,6); 3,7 (3,1; 4,1)),

$p < 0,05$. Уровни IL-1 при СПКЯ (0,6 (0,6; 0,8)) не отличались от группы сравнения (0,6 (0,6; 0,7)), $p > 0,05$.

По результатам корреляционного анализа выявлена отрицательная корреляция бактерий родов *Lactobacillus* ($r = -0,3$; $p = 0,026$), *Bifidobacterium* ($r = -0,4$; $p = 0,001$), *Bacteroides* ($r = -0,3$; $p = 0,006$) с IL-6; вида *E. coli* — с IL-6 ($r = -0,3$; $p = 0,013$) и СРБ ($r = -0,3$; $p = 0,045$). Положительная корреляция наблюдалась между уровнем IL-6 и титром бактерий вида *E. ramosum* ($r = 0,3$; $p = 0,023$) (рис. 7).

276

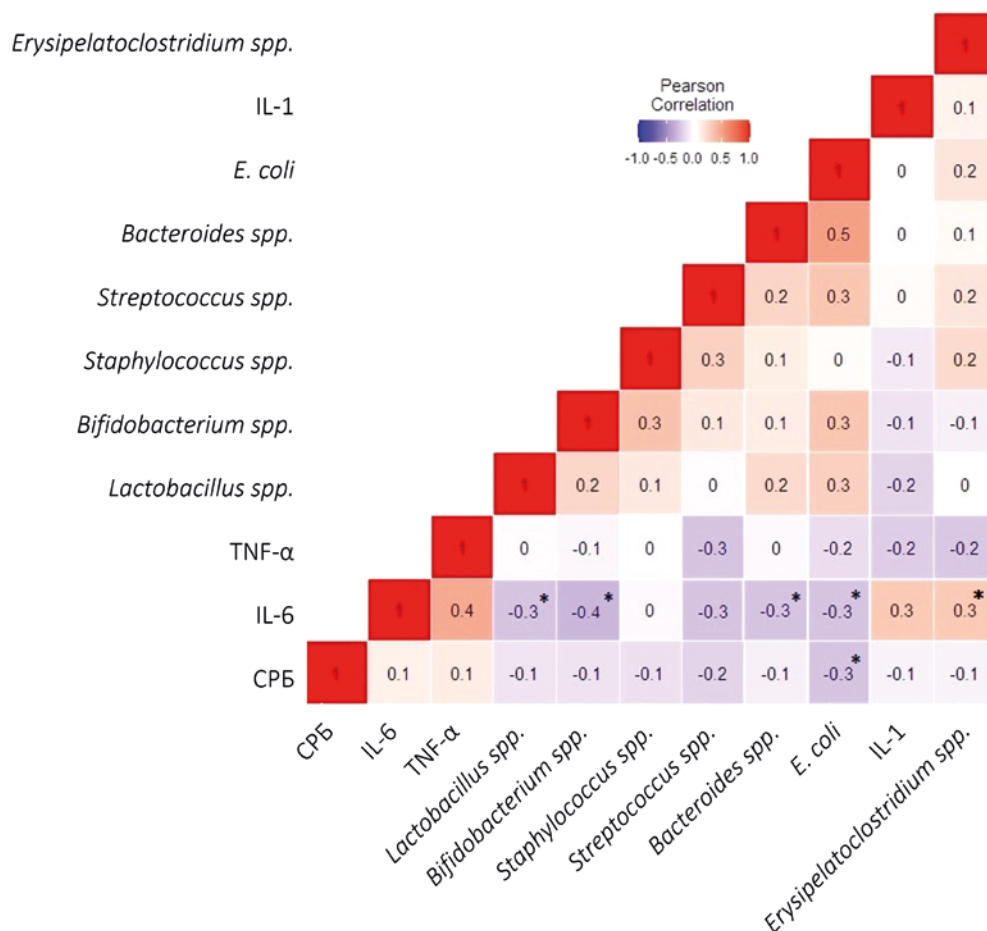


Рис. 7. Результаты корреляционного анализа количественного состава кишечной микробиоты и маркеров хронического воспаления

Примечание. Указан коэффициент корреляции, * $p < 0,05$.

Обсуждение

Кишечная микробиота является одним из важнейших регуляторов гомеостаза как кишечника, так и всего организма человека. Изменение состава КМ наблюдается и при воспалительных заболеваниях кишечника (язвенный колит, синдром раздраженного кишечника), и при метаболических нарушениях (ожирение и СД2). Синдром поликистозных яичников относится к числу заболеваний, которые проявляются метаболической дисфункцией, ассоциированной с повышенными рисками сердечно-сосудистых заболеваний и СД2. Литературные данные, касающиеся состава КМ при СПКЯ, немногочисленны и противоречивы. Наиболее часто можно встретить данные о снижении альфа-разнообразия КМ при ожирении и СПКЯ [15]. Полученные нами результаты, указывающие на статистически значимое снижение индекса Маргалефа при СПКЯ, свидетельствуют о снижении видового богатства КМ. Уменьшение оценочного индекса видового богатства микробного сообщества может быть связано с различными заболеваниями и свидетельствует о нарушении динамического равновесия в КМ, ассоциированного не только с сокращением численности видов, но и увеличением плотности популяции одного или нескольких видов микроорганизмов в ущерб другим видам.

Известно, что качественные и количественные изменения состава КМ могут приводить к метаболическим нарушениям — ожирению и инсулинорезистентности, предположительно за счет регуляции всасывания жиров и углеводов в толстом кишечнике [16]. Роль конкретных микроорганизмов в этих процессах широко дискутируется [17]. Так, некоторые данные свидетельствуют об увеличении соотношения бактерий типов *Firmicutes/Bacteroidetes* у мышей с ожирением по сравнению с худыми мышами, однако эти результаты не нашли однозначного подтверждения в исследованиях на людях [18].

В исследовании на мышинной модели СПКЯ, индуцированного летрозолом, обнаружено снижение численности родов *Bacteroides* [10], *Lactobacillus* и *Christensenella* [19] и более высокая — большинства видов порядка *Firmicutes*, включая семейства *Lachnospiraceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Ruminococcaceae* [10], *B. vulgatus* [20] и *Coprobacillus* spp. [19].

В нашей работе установлено, что в отличие от группы сравнения при СПКЯ частота встречаемости гамма-*Proteobacteria* (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*), стрептококков, энтерококков, стафилококков, клостридий (тип *Firmicutes*), а также микроскопических грибов была выше. Напротив, у здоровых женщин наблюдалась большая частота выделения бифидобактерий (тип *Actinobacteria*), лактобацилл (тип *Firmicutes*), кишечной палочки (гамма-*Proteobacteria*), бактероидов (тип *Bacteroidetes*) и прочих облигатных анаэробов. Аналогичные данные получены М.В. Яковлевой и соавторами, которые показали, что наличие метаболического синдрома усугубляет развитие дисбиотических нарушений КМ, в том числе связанных с увеличением частоты встречаемости факультативно-анаэробных УПМ, таких как *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Bacillus* spp., *Streptococcus* spp., *S. aureus*, *Neisseria* spp., на фоне снижения частоты встречаемости *Lactobacillus* spp., *Bacteroides* spp. и отсутствия *Bifidobacterium* spp. [21].

Известно, что представители рода *Bacteroides* составляют значительную часть КМ с доминированием в тол-

стом отделе ЖКТ [22]. Виды *Bacteroides* играют ключевую роль в поддержании цепочки пищевых взаимодействий микроорганизмов [23] и являются основными продуцентами короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике человека, в основном ацетата, пропионата и бутирата, обеспечивающих стабильность иммунной системы и гомеостаз кишечника [24].

В нашем исследовании показано, что у пациенток с СПКЯ на фоне тенденции к снижению частоты выделения представителей семейства *Bacteroidaceae* отмечено статистически значимое снижение количественных показателей в КМ для таких видов, как *B. vulgatus*, *B. eggerthii*, *B. caccae*, по сравнению с КМ здоровых женщин. Учитывая, что одной из основных функций бактероидов является поддержание пищевых взаимодействий микроорганизмов, можно полагать, что снижение их популяции может влиять на уровень колонизации ЖКТ другими функционально значимыми микроорганизмами, продуцентами короткоцепочечных жирных кислот, из группы труднокультивируемых микроорганизмов (*Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* и др.), которых мы не выделили в ходе нашего исследования. Нуун Юу Юу et al. показали, что численность этих микроорганизмов, ассоциирующихся со здоровым кишечником, можно увеличивать путем использования потенциальных возможностей *B. vulgatus* в качестве эндогенного модулятора в кишечнике. *B. vulgatus* SNUG 40005 снижал прибавку в весе и проницаемость кишечника у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров. Авторы считают, что *B. vulgatus* может быть многообещающим терапевтическим кандидатом в пробиотики при метаболических заболеваниях [25].

Выявленное в нашем исследовании снижение уровня колонизации ЖКТ *E. coli* у пациенток с СПКЯ свидетельствует о снижении продукции полезных ферментов и витаминов. В то же время выявленная большая частота обнаружения условно-патогенных гамма-протеобактерий семейства *Enterobacteriaceae* и бета-протеобактерий, относящихся к порядку *Burkholderiales*, а также большая их популяция в сочетании с нарушением проницаемости клеточной стенки ЖКТ могут приводить к повышенной продукции эндотоксина — липополисахарида (ЛПС). Принято считать, что у людей со здоровым кишечным эпителием ЛПС не проходит через кишечный барьер и максимальная концентрация ЛПС наблюдается в просвете кишечника, практически не проникая в кровоток [26]. Однако так называемая метаболическая эндотоксемия коррелирует с повышенной проницаемостью кишечника, на которую влияет нарушение состава КМ [27]. Липополисахарид, попадая в кровоток, взаимодействует с ЛПС-связывающим белком и мембраносвязанным рецептором CD14. Их комплекс взаимодействует с TLR4, влияя как на воспалительные сигнальные пути, так и на инсулиновые сигнальные пути [28, 29], что, в свою очередь, индуцирует NF-κB-опосредованное воспаление, связанное с развитием инсулинорезистентности.

В исследовании R.L. Young et al. показано, что ожирение характеризуется повышенной продукцией серотонина (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), синтезируемого в кишечнике энтерохромаффинными клетками из проксимального отдела тонкой кишки, что ассоциировано с метаболической дисфункцией [30]. Выделенный из кишечника 5-НТ, вероятно, является важным фактором патогенеза ожирения и инсулинорезистентности.

У пациенток с СПКЯ, по нашим данным, статистически значимо выше, чем у здоровых женщин, оказался уровень колонизации ЖКТ *E. ramosum* (*Clostridium ramosum*). A.D. Mandić et al. в экспериментах на мышцах установили, что *E. ramosum* увеличивает синтез 5-НТ в кишечнике. Повышенный уровень 5-НТ регулирует экспрессию основных белков, участвующих в абсорбции жирных кислот в кишечнике *in vitro*, что позволяет предположить, что присутствие *E. ramosum* может способствовать абсорбции липидов в кишечнике и развитию ожирения [31].

В нашем наблюдении у пациенток с СПКЯ на фоне общего снижения численности бактерий семейства *Lactobacillaceae* отмечено статистически значимое уменьшение количественных показателей для двух видов — *L. gasseri* и *L. rhamnosus*. Одним из ключевых факторов развития инсулинорезистентности при СД2 является активация серинового фосфорилирования инсулинового рецептора под действием избытка жирных кислот, что приводит к нарушению функционирования специфических белков — переносчиков глюкозы в клетку (GLUT-4). В литературе имеются сообщения, что *L. gasseri* увеличивает экспрессию GLUT-4, а *Bifidobacterium lactis* улучшает транслокацию GLUT-4 в клетках и стимулирует инсулинопосредованное поглощение глюкозы тканями. Более того, *Bacteroides acidifaciens*, *L. gasseri*, *L. casei*, *A. muciniphila* увеличивают окисление жирных кислот, что приводит, с одной стороны, к снижению фосфорилирования инсулинового рецептора и увеличению его активности, а с другой — к снижению риска ожирения. Однако авторы отмечают, что количество данных бактерий у пациентов с СД2 по мере прогрессирования заболевания значительно снижается [32].

В исследованиях ряда авторов показано, что введение лактобацилл вида *L. rhamnosus* мышам с ожирением способствовало снижению массы тела, уровня глюкозы в крови, уменьшению признаков воспаления и выраженности эндотоксемии [33, 34].

Таким образом, полученные нами данные, касающиеся снижения уровня колонизации ЖКТ лактобациллами и возможного участия отдельных видов при метаболических нарушениях, ассоциированных с СПКЯ, согласуются с исследованиями других авторов.

В настоящее время ведется поиск альтернативных подходов к терапии ожирения, СД2, СПКЯ, в том числе с использованием пробиотических препаратов. В многочисленных клинических исследованиях достоверно показано, что *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus thermophilus* снижают уровень холестерина, глюкозы крови, артериального давления [35, 36]. Постоянно проводится поиск симбиотических видов микроорганизмов, перспективных для создания лекарственных средств на основе композиций штаммов — кандидатов в пробиотические препараты с целью профилактики и лечения этих заболеваний.

Известно, что хроническое субклиническое воспаление, связанное с ожирением, ухудшает чувствительность к инсулину за счет активации N-концевой киназы с-Jun и сигнальных путей ядерного фактора каппа В, что впоследствии увеличивает высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа и IL-6 [37]. Косвенным доказательством взаимосвязи полученных в нашем исследовании нарушений состава КМ с СПКЯ являются результаты корреляционного анализа между уровнем колонизации ЖКТ группами микроор-

ганизмов, по которым получена статистически значимая разница в сравнении с здоровыми женщинами, и маркерами хронического воспаления, наблюдаемого при СПКЯ.

Однако СПКЯ является полигенным эндокринным расстройством, что подтверждается распространенностью метаболических нарушений при данной патологии. Наличие хронического субклинического воспаления у пациенток с СПКЯ может быть связано не только с нарушением липидного обмена, но также с уровнем циркулирующих андрогенов (гиперандрогения), с инсулинрезистентностью и некоторыми другими факторами. Это, безусловно, осложняет возможность оценки взаимосвязи КМ с хроническим субклиническим воспалением при СПКЯ. В нашем исследовании мы не ставили целью получить дифференцированный ответ о роли каждого фенотипического признака СПКЯ в развитии хронического субклинического воспаления и связи с КМ, также целью настоящего исследования не было выявление изменений и корреляций, специфичных для данной патологии. Наша работа предполагала получение данных о составе КМ и его связи с маркерами хронического воспаления в общей когорте женщин с верифицированным диагнозом СПКЯ и здоровых женщин, что поможет выявить различия в группах сравнения, которые могут быть более детально изучены в последующих исследованиях с другим дизайном и использованием дополнительной группы сравнения — без СПКЯ, но с очагом потенциального хронического воспаления.

Ограничения исследования

В представленном нами материале не проводилось деление пациентов на подгруппы в зависимости от фенотипов СПКЯ, имеющих тесную связь с гормональным фоном, что не позволило нам проследить специфические линейные корреляции между КМ и уровнем сывороточных гормонов. Данное исследование было направлено на изучение изменений КМ в общей когорте женщин с верифицированным диагнозом СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами, наличия у них хронического субклинического воспаления и корреляции маркеров воспаления с КМ. Однако, учитывая, что СПКЯ — полигенное эндокринное расстройство, ввиду особенностей дизайна исследования не представляется возможным оценить специфичность выявленных изменений, что дает основание для проведения дальнейших исследований в данной области.

Заключение

Таким образом, КМ пациенток с СПКЯ характеризуется снижением видового богатства, о чем свидетельствует снижение индекса Маргалефа. В видовом составе КМ при СПКЯ отмечается нарушение баланса микробных сообществ, выражающееся в снижении колонизационных показателей комменсальной составляющей просветной КМ, играющей важную роль в поддержании клеточного гомеостаза макроорганизма, и повышении частоты обнаружения и генерации УПМ, ассоциированном с хроническим субклиническим воспалением.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Разработка ком-

плексного подхода к диагностике гормонально-ассоциированных заболеваний и нарушений функционального состояния эндометрия на основе изучения микробиоты», 122020900123-4.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Е.Д. Кириллова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; В.В. Мура-

вьева — сбор и обработка материала, написание текста; Е.Л. Исаева — сбор и обработка материала; А.В. Скоробогатый — сбор и обработка материала; К.Н. Жигалова — сбор и обработка материала; А.А. Козлова — сбор и обработка материала, написание текста; Т.В. Припутневич — концепция и дизайн исследования, редактирование; Г.Е. Чернуха — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Deswal R, Narwal V, Dang A, et al. The Prevalence of polycystic ovary syndrome: a brief systematic review. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(4):261–271. doi: https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_95_18
- Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2453–2455. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7580>
- Flint HJ. Obesity and the gut microbiota. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45 Suppl:S128–S132. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31821f44c4>
- Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota co-evolve with insulin resistance? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(5):483–490. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328348c06d>
- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489(7415):242–249. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11552>
- Zhao X, Jiang Y, Xi H, et al. Exploration of the relationship between gut microbiota and polycystic ovary syndrome (PCOS): a Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(2):161–171. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1081-2036>
- Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)—a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome. *Med Hypotheses.* 2012;79(1):104–112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.04.016>
- 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. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
- Guo Y, Qi Y, Yang X, et al. Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153196. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153196>
- Kelley ST, Skarra DV, Rivera AJ, et al. The gut microbiome is altered in a letrozole-induced mouse model of polycystic ovary syndrome. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146509. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146509>
- Kauffman AS, Thackray VG, Ryan GE, et al. A novel letrozole model recapitulates both the reproductive and metabolic phenotypes of polycystic ovary syndrome in female mice. *Biol Reprod.* 2015;93(3):69. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.131631>
- Mukherjee AG, Wanjari UR, Kannampuzha S, et al. The implication of mechanistic approaches and the role of the microbiome in polycystic ovary syndrome (PCOS): A review. *Metabolites.* 2023;13(1):129. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo13010129>
- Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников» // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — № 2. — С. 112–127. [Adamyanyan LV, Andreeva EN, Absatarova YuS, et al. Klinicheskie rekomendacii “Sindrom polikistoznyh yaichnikov” // *Problemy endokrinologii.* 2022;68(2):112–127 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12874>
- Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника. Методические рекомендации. — М., 2007. [Bondarenko VM, Lichoded VG. Mikrobiologicheskaya diagnostika disbakterioza kishechnika. Metodicheskiye rekomendatsii. Moscow, 2007 (In Russ.)].
- Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1502–1511. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02153>
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005;307(5717):1915–1920. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1104816>
- Копчак Д.В., Оришак Е.А., Закревский В.В., и др. Возможности использования индивидуально подобранных пробиотиков в лечении пациентов с метаболическим синдромом и дисбактериозом кишечника. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2016. — Т. 12. — № 136. — С. 55–59. [Kopchak DV, Orichak EA, Zakrevskii VV, et al. The possibility of using individually selected probiotics in the treatment of patients with metabolic syndrome and intestinal dysbiosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;(12):55–59. (In Russ.)]
- Walsh CJ, Guinane CM, O’Toole PW, et al. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4120–4130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.03.035>
- Torres PJ, Ho BS, Arroyo P, et al. Exposure to a healthy gut microbiome protects against reproductive and metabolic dysregulation in a PCOS mouse model. *Endocrinology.* 2019;160(5):1193–1204. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2019-00050>
- Qi X, Yun C, Sun L, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* 2019;25(8):1225–1233. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0509-0>
- Яковлева М.В., Червинец В.М., Червинец Ю.В., и др. Микробиота кишечника и полости рта у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* — 2020. — Т. 64. — № 4. — С. 101–105. [Yakovleva M, Chervinets V, Chervinets Y, et al. Gut and oral microbiota in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy).* 2020;64(4):101–105. (In Russ.)]
- Kim S, Covington A, EG P. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev.* 2017;279(1):90–105. doi: <https://doi.org/10.1111/immr.12563>
- Wexler HM. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):593–621. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00008-07>
- Shimizu J, Kubota T, Takada E, et al. Propionate-producing bacteria in the intestine may associate with skewed responses of IL10-producing regulatory T cells in patients with relapsing polychondritis. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203657. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203657>

25. You HJ, Si J, Kim J, et al. Bacteroides vulgatus SNUG 40005 restores akkermansia depletion by metabolite modulation. *Gastroenterology*. 2023;164(1):103–116. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.09.040>
26. Guo S, Nighot M, Al-Sadi R, et al. Lipopolysaccharide regulation of intestinal tight junction permeability is mediated by TLR4 signal transduction pathway activation of FAK and MyD88. *J Immunol*. 2015;195(10):4999–5010. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402598>
27. Garibotto G, Carta A, Picciotto D, et al. Toll-like receptor-4 signaling mediates inflammation and tissue injury in diabetic nephropathy. *J Nephrol*. 2017;30(6):719–727. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0432-8>
28. Cox AJ, Zhang P, Bowden DW, et al. Increased intestinal permeability as a risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43(2):163–166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.09.004>
29. Laugerette F, Alligier M, Bastard JP, et al. Overfeeding increases postprandial endotoxemia in men: Inflammatory outcome may depend on LPS transporters LBP and sCD₁₄. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(7):1513–1518. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400044>
30. Young RL, Lumsden AL, Martin AM, et al. Augmented capacity for peripheral serotonin release in human obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(11):1880–1889. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0047-8>
31. Mandić AD, Woting A, Jaenicke T et al. Clostridium ramosum regulates enterochromaffin cell development and serotonin release. *Sci Rep*. 2019;9(1):1177. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38018-z>
32. Gurung M, Li Zh, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMed*. 2020;51:102590. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
33. Lee HY, Park JH, Seok SH et al. Human originated bacteria, Lactobacillus rhamnosus PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1761(7):736–744. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-2730200900020000>
34. Lee SJ, Bose S, Seo JG, et al. The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: A randomized double-blind controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2014;33(6):973–981. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.12.000>
35. Cho YA, Kim J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):1714. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001714>
36. Mahboobi S, Iraj B, Maghsoudi Z, et al. The effects of probiotic supplementation on markers of blood lipids, and blood pressure in patients with prediabetes: a randomized clinical trial. *Int J Prev Med*. 2014;5(10):1239–1246.
37. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793–1801. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI29069>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кириллова Екатерина Дмитриевна, младший научный сотрудник [*Ekaterina D. Kirillova*, Junior Research Assistant]; адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4 [4 Oparina str., 117997, Moscow, Russian Federation]; e-mail: emiroshina.md@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3723-5052>

Муравьева Вера Васильевна, к.б.н., старший научный сотрудник [*Vera V. Muravieva*, PhD in Biology, Senior Researcher]; e-mail: ammur14@mail.ru, SPIN-код: 5831-3030, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0383-0731>

Исаева Елена Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник [*Elena L. Isaeva*, MD, PhD, Senior Researcher]; e-mail: e_isaeva@oparina4.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6224-8202>

Скоробогатый Алексей Викторович, младший научный сотрудник [*Aleksey V. Skorobogatiy*, Junior Research Assistant]; e-mail: a_skorobogatiy@oparina4.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2137-6421>

Жигалова Ксения Николаевна, младший научный сотрудник [*Ksenya N. Zhigalova*, Junior Research Assistant]; e-mail: k_zhigalova@oparina4.ru, SPIN-код: 3899-2245, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6949-5759>

Козлова Анастасия Анатольевна, аспирант [*Anastasia A. Kozlova*, PhD, Student]; e-mail: aakozlova.box@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9911-5929>

Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н., член-корреспондент РАН [*Tatiana V. Priputnevich*, MD, PhD, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: priput1@gmail.com, SPIN-код: 8383-7023, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4126-9730>

Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор [*Galina E. Chernukha*, MD, PhD, Professor]; e-mail: c-galina1@yandex.ru, SPIN-код: 5514-3483, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>