

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616-098

Влияние состояния микробиома кишечника на развитие и течение хронических соматических заболеваний

*Я. А. Окишева, А. И. Ахметгалиева, А. А. Романова,
Р. Н. Бадертдинова, М. Ш. Акрамова*

Казанский государственный медицинский университет,
Российская Федерация, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Для цитирования: Окишева Я. А., Ахметгалиева А. И., Романова А. А., Бадертдинова Р. Н., Акрамова М. Ш. Влияние состояния микробиома кишечника на развитие и течение хронических соматических заболеваний // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2024. Т. 19. Вып. 4. С. 354–366. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.406>

Кишечная микробиота играет ключевую роль в метаболизме, иммунной регуляции и поддержании барьерной функции кишечника. Нарушения ее состава тесно связаны с развитием таких хронических соматических заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, ожирение, сердечно-сосудистые и воспалительные заболевания кишечника. В последние годы исследования в данной области значительно продвинулись благодаря использованию современных методов, включая метагеномное секвенирование и анализ метаболитов, что позволило глубже понять механизмы взаимодействия микробиоты с различными физиологическими и патологическими процессами. Одним из ключевых аспектов изучения микробиоты является ее влияние на системное воспаление, метаболические процессы и целостность кишечного барьера. Установлено, что дисбаланс между комменсальными и патогенными микроорганизмами может способствовать развитию метаболической эндотоксемии, инсулинорезистентности и хронического воспаления, играющих важную роль в патогенезе хронических заболеваний. Особый интерес представляют короткоцепочечные жирные кислоты и триметиламин-N-оксид, синтезируемые микробиотой, которые оказывают значительное влияние на воспалительные и метаболические пути, включая риск атеросклероза и ожирения. Несмотря на достигнутые успехи, остаются нерешенными вопросы причинно-следственной связи изменений микробиоты и патологических процессов. Развитие персонализированного подхода, основанного на данных генетического, микробного и метаболического анализа, может стать основой для разработки новых диагностических и терапевтических стратегий. Будущие исследования в этой области должны быть направле-

ны на изучение долгосрочного влияния изменений микробиоты и ее метаболитов, что позволит улучшить профилактику и лечение хронических соматических заболеваний.

Ключевые слова: микробиота кишечника, хронические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, метаболические процессы, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, короткоцепочечные жирные кислоты, трансплантация фекальной микробиоты.

Введение

Микробиом кишечника (МК) представляет собой сложное сообщество микроорганизмов, живущих в желудочно-кишечном тракте, и включает в себя более 100 трлн представителей различных классов: бактерии, археи, вирусы и грибы, общий вес которых достигает 1,5–2 кг [1]. Микробиота кишечника обладает высокой метаболической активностью, что делает ее одним из составляющих гомеостаза организма. В последние годы МК стала предметом многих исследований, в ходе которых была обнаружена взаимосвязь между изменением состава микробиома и развитием таких хронических соматических заболеваний (ХСЗ), как сахарный диабет 2-го типа, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [2].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХСЗ являются причиной около 71 % всех случаев смертности в мире (рис. 1).

Целью настоящего исследования является обзор и систематизация современных научных данных о влиянии МК на развитие и течение ХСЗ. Проведение подобного анализа позволит оценить текущее состояние вопроса в данной области, выявить пробелы в исследованиях и наметить направления для дальнейшего изучения.

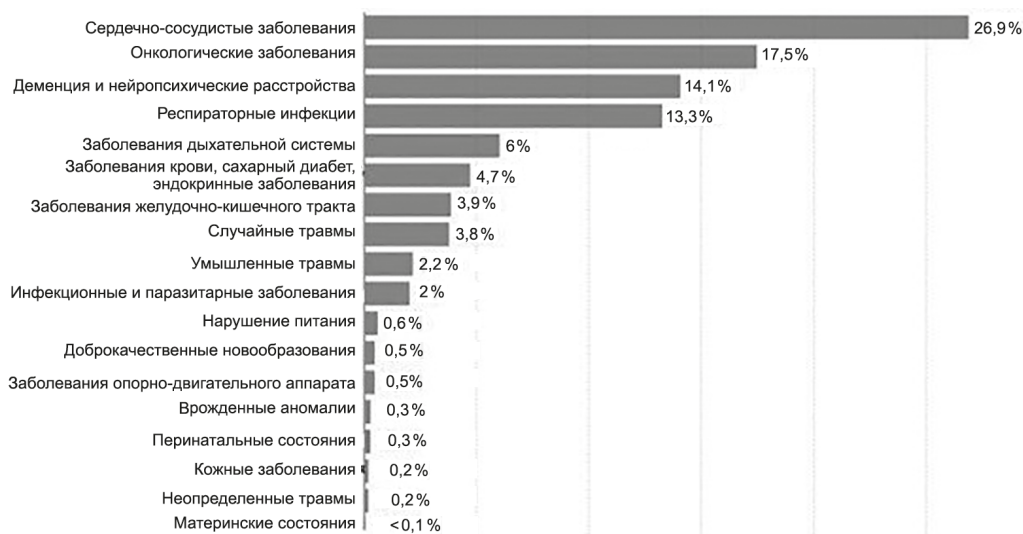


Рис. 1. Доля зарегистрированных случаев смерти от основных причин, указанных в свидетельствах о смерти в США, 2021 г. Источник: Our World in Data. URL: <https://ourworldindata.org/grapher/share-of-deaths-from-major-causes> (дата обращения: 06.09.2024)

Концепция микробиома

Микробиота кишечника представляет собой сложную экосистему, которая обеспечивает основные функции организма человека. Состав МК индивидуален и обусловлен множеством факторов: генетической предрасположенностью, диетой, возрастом и приемом лекарственных препаратов [3]. Данная вариабельность позволяет рассматривать микробиом как динамическую систему, которая может изменяться под воздействием различных экзогенных и эндогенных факторов.

В зависимости от отдела кишечника меняется содержание микрофлоры и ее представители [4]. Концентрация микроорганизмов в тонком кишечнике варьирует от 10^3 до 10^4 КОЕ/г (колониеобразующих единиц на грамм) содержимого в начальной части и увеличивается до 10^6 КОЕ/г в его дистальном отделе. Такое незначительное разнообразие микробного состава обусловлено кислой средой тонкого кишечника (рН его просвета 5-6), высокой скоростью транзита пищи и наличием желчных кислот, что ограничивает рост бактерий.

Основными представителями микробиоты тонкого кишечника являются бактерии, адаптированные к условиям аэробной и факультативно-анаэробной среды. К ним относятся *Streptococcus* (*S. salivarius*, *S. mitis*), *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*. Данные бактерии участвуют в переваривании и всасывании питательных веществ, синтезе короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), а также участвуют в регуляции местного иммунного ответа и защите от патогенов. В проксимальном отделе тонкого кишечника бактерий значительно меньше по сравнению с дистальным, где микробное разнообразие возрастает за счет перехода условий в сторону анаэробных.

Толстый кишечник, благодаря медленному транзиту содержимого и более высоким значениям рН (около 6,5–7), создает благоприятные условия для размножения большого числа анаэробных бактерий. Концентрация бактерий в толстом кишечнике достигает 10^{11} – 10^{12} КОЕ/г, что делает его наиболее плотно заселенной частью желудочно-кишечного тракта.

Основными представителями микробиоты толстого кишечника являются облигатные анаэробы: Bacteroidetes (например, *Bacteroides spp.*), Firmicutes (например, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*), Actinobacteria (например, *Bifidobacterium*), Proteobacteria (например, *Desulfovibrio*). Данные микроорганизмы участвуют в ферментации неперевариваемых углеводов, производстве КЦЖК (бутирата, ацетата и пропионата), которые участвуют в поддержании барьерной функции эпителия и противовоспалительной активности. Бутират является основным источником энергии для клеток эпителия кишечника и участвует в поддержании барьерной функции, предотвращая проникновение патогенов и токсинов в системный кровоток [5].

Микробиота кишечника активно участвует в синтезе ряда витаминов, обеспечивая различные метаболические процессы, необходимые для нормального функционирования организма [6]. Основные витамины, которые синтезируются бактериями кишечника, включают витамины группы В (В1, В2, В3, В5, В6, В7, В9 и В12) и витамин К (см. табл.).

Дисбаланс или недостаток бактерий может приводить к дефициту витаминов и, как следствие, к развитию различных патологий.

Синтез витаминов микробиотой кишечника

Витамин	Бактерии, участвующие в синтезе	Функции витаминов
B1 (тиамин)	<i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>	Метаболизм углеводов, функционирование нервной системы
B2 (рибофлавин)	<i>Lactobacillus fermentum, Lactobacillus plantarum</i>	Синтез коферментов для окислительно-восстановительных реакций
B3 (ниацин)	Различные бактерии, преобразующие триптофан	Синтез коферментов для клеточного метаболизма
B5 (пантотеновая кислота)	<i>Bacteroides, Lactobacillus</i>	Синтез коэнзима А, метаболизм углеводов и жиров
B6 (пиридоксин)	<i>Escherichia coli</i>	Метаболизм аминокислот, синтез нейротрансмиттеров
B7 (биотин)	Анаэробные бактерии кишечника	Участие в реакциях карбоксилирования, синтез жирных кислот и глюконеогенез
B9 (фолиевая кислота)	<i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>	Синтез ДНК и РНК, деление клеток
B12 (кобаламин)	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	Синтез ДНК, функционирование нервной системы, метаболизм жирных кислот
К (филлохинон)	<i>Bacteroides, Escherichia coli</i>	Активация факторов свертывания крови, поддержание кальциевого обмена

Важным аспектом МК толстого кишечника является его способность взаимодействовать с иммунной системой, способствуя толерантности к комменсальным бактериям и модулируя системное воспаление [7]. Данная возможность проявляется через активацию иммунных клеток КЦЖК, что ведет к снижению уровня воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) и интерлейкина-6 (interleukin-6, IL-6), и увеличивает продукцию противовоспалительных молекул. Подобный процесс поддерживает толерантность к собственным тканям и предотвращает развитие аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника.

Кроме того, МК регулирует системное воспаление, которое является общим фактором развития большинства ХСЗ [8]. Исследования показывают, что нарушение баланса между комменсальными и патогенными микроорганизмами может приводить к хронизации воспалительного ответа. В исследовании N. R. Shin et al. была продемонстрирована взаимосвязь между высоким уровнем провоспалительных бактерий рода *Proteobacteria* повышенной проницаемостью кишечного барьера и развитием метаболического синдрома [9].

Связь ХСЗ с микробиотой кишечника

Нарушения в составе микробиоты могут инициировать и поддерживать патологические процессы при ХСЗ, включая системное воспаление, метаболические нарушения и иммунную дисрегуляцию. Данные изменения могут привести к раз-

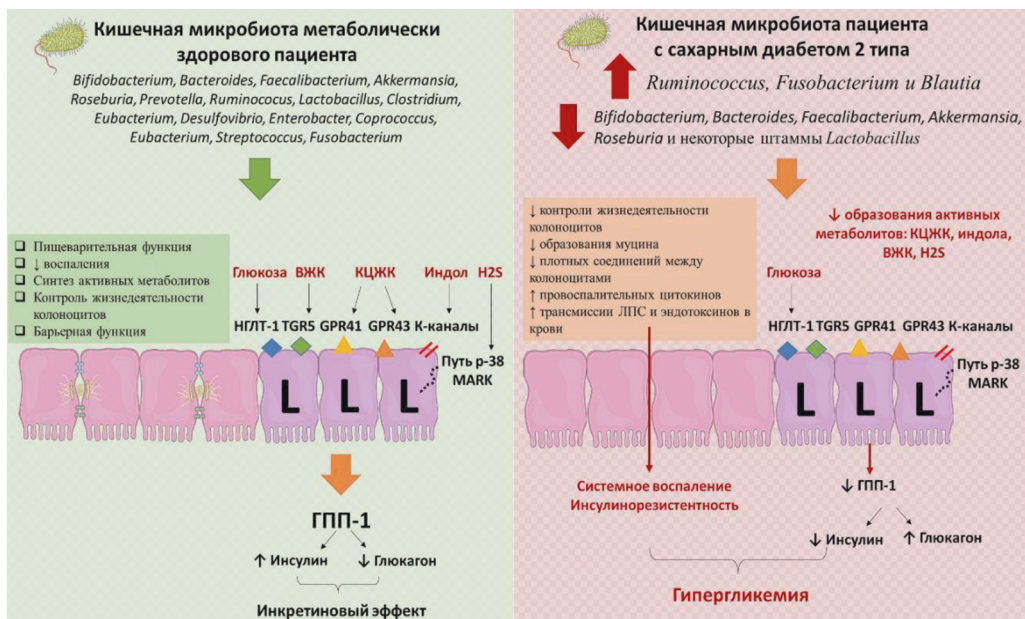


Рис. 2. Кишечная микробиота здорового человека и человека с сахарным диабетом 2-го типа: ВЖК — вторичные желчные кислоты; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; ЛПС — липополисахариды. Источник: [10]

витию *сахарного диабета 2-го типа (СД2)*, который характеризуется инсулинорезистентностью и нарушением секреции инсулина (рис. 2) [10].

Дисбаланс состава микробиоты приводит к снижению экспрессии белков плотных контактов между клетками эпителия кишечника. Данное нарушение ведет к ослаблению барьерной функции, что способствует проникновению микробных компонентов и метаболитов через эпителиальный барьер в кровоток. В частности, снижение численности *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila*, участвующих в поддержании целостности барьера, негативно сказывается на кишечном гомеостазе. *A. muciniphila* также снижает выработку белка, участвующего в поддержании иммунного ответа. Микробные компоненты, попавшие через нарушенный барьер в кровоток, вызывают метаболическую эндотоксемию — состояние, при котором бактериальные эндотоксины, такие как липополисахариды (lipopolysaccharides — LPS), приводят к системному воспалению. Данные механизмы связаны с развитием хронических метаболических заболеваний, включая ожирение и инсулинорезистентность.

При гипергликемии увеличивается экспрессия глюкозного транспортера GLUT2, что может усиливать воспалительные процессы в эпителиальных клетках кишечника, создается порочный круг воспалительных реакций. Микробные компоненты, такие как мембранные фрагменты, внеклеточные везикулы (extracellular vesicles — EVs), а также другие молекулы, включая LPS, распознаются рецепторами врожденной иммунной системы, известными как рецепторы распознавания паттернов (pattern recognition receptors — PRRs). В результате активации данных рецепторов иммунные клетки запускают воспалительный каскад, что приводит к локальному и системному воспалению.

Проникающие через нарушенный барьер LPS, вызывают воспаление висцеральной жировой ткани, что препятствует нормальной миграции нейтрофилов и способствует метаболическим нарушениям. Отсутствие или снижение активности рецепторов интерлейкина-17 ослабляет активацию нейтрофилов, снижая защитные функции кишечника. Содержащие микробные ДНК EVs активируют CR1g+ макрофаги печени (complement receptor of the immunoglobulin superfamily), что при хроническом воздействии вызывает воспаление и повреждение тканей. Дисбаланс МК снижает уровень иммуноглобулина А, ослабляя иммунную защиту кишечника и способствуя развитию воспалительных и метаболических расстройств.

Инсулинорезистентность и хроническое воспаление ассоциировано с уменьшением разнообразия микробиоты и снижением количества бактерий, продуцирующих КЦЖК, таких как *Faecalibacterium prausnitzii* [11]. В работе Z. Zhou et al. было отмечено, что у пациентов с СД2 наблюдалось увеличение количества множественных патогенных бактерий, таких как *Clostridium hathewayi*, *Clostridium symbiosum* и *Escherichia coli* [12]. У здоровых лиц контрольной группы наблюдалось высокое содержание бактерий, продуцирующих бутират.

Исследование F. H. Karlsson et al. подтвердило, что у европейских женщин с СД2 наблюдалось более высокое содержание четырех видов *Lactobacillus* и более низкое содержание пяти видов *Clostridium* по сравнению с лицами, имевшими нормальную толерантность к глюкозе [13]. Важно отметить, что виды *Lactobacillus* положительно коррелировали с глюкозой натощак и гликозилированным гемоглобином (HbA1c), в то время как виды *Clostridium* отрицательно коррелировали с глюкозой натощак, HbA1c и триглицеридами плазмы, что позволяет предположить, что эти бактериальные таксоны могут быть связаны с развитием СД2.

В работе Y. Chen et al. аналогично было выявлено, что уровень *Lactobacillus* был значительно повышен, в то время как уровень *Clostridium coccoides* и *Clostridium leptum* был снижен у недавно диагностированных пациентов с СД2 [14].

Изменение соотношения двух доминирующих типов бактерий *Firmicutes* и *Bacteroidetes* может привести к развитию ожирения. У людей с данным заболеванием наблюдается увеличение количества *Firmicutes* и снижение *Bacteroidetes*, что приводит к увеличению абсорбции энергии из пищи и накоплению жировой массы.

N. Mohammadzadeh et al. исследовали 91 пациент (25 людей с диагнозом СД2, 48 людей с ожирением и 18 здоровых лиц) [15]. Частота встречаемости всех видов бактерий в группе людей с ожирением по сравнению с контрольной группой оказалась заметно снижена ($p < 0,05$), за исключением *Bacteroides fragilis*. Уровень бактериального состава значительно не изменялся ($p > 0,05$) у людей с диабетом по сравнению с контрольной группой, за исключением *Bacteroides phylum* и *Lactobacillus spp.* В ходе данного исследования наблюдалась положительная корреляция между количеством бактерий и наличием диабета или ожирения у пациентов ($p < 0,05$).

Также с развитием ожирения тесно связаны ССЗ, такие как атеросклероз и гипертоническая болезнь. Данные заболевания развиваются на фоне хронического воспаления, нарушения липидного обмена и дисфункции эндотелия, что приводит к образованию атеросклеротических бляшек, сужению сосудов и повышенному риску инфаркта миокарда и инсульта [16].

Микробиом участвует в патогенезе ССЗ через метаболизм фосфатидилхолина, что приводит к образованию триметиламин-N-оксида (trimethylamine-N-oxide — ТМАО). ТМАО способствует развитию атеросклероза, увеличивая отложение холестерина в стенках артерий и способствуя воспалительным процессам [17]. Кроме того, нарушение состава МК ассоциировано с артериальной гипертензией через механизмы, включающие дисрегуляцию КЦЖК и нарушение барьерной функции кишечника, что приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов в системном кровотоке.

В систематическом обзоре D.Martins et al. был проведен анализ исследований с 2012 по 2023 г. [18]. В 58 исследованиях наблюдались значительные различия в относительной численности между пациентами с ССЗ и группами контроля. Такие бактерии, как *Actinobacteria* продемонстрировали повышенную относительную численность у пациентов с ССЗ по сравнению с группами контроля в шести из семи исследований, где она анализировалась. Аналогичным образом, *Proteobacteria* продемонстрировала повышенную относительную численность в группе ССЗ. Однако результаты, касающиеся *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, были непоследовательными. Все исследования с участием пациентов с ССЗ выявили последовательное снижение *Faecalibacterium*.

Было отмечено увеличение содержания *Lactococcus* и *Streptococcus*, что указывает на их значительную связь с ССЗ. Распространенность семейства *Lactobacillaceae* и его рода *Lactobacillus*, а также семейства *Clostridiaceae* и его рода *Clostridium* была увеличена у пациентов с ССЗ. Помимо роста семейства *Enterobacteriaceae* в группе с ССЗ, роды *Klebsiella* и *Escherichia* также показали положительные ассоциации, в то время как род *Enterobacter* показал отрицательную связь. Различия наблюдались среди патологий ССЗ по мере увеличения концентрации бактерий рода *Roseburia*, *Prevotella* и *Oscillibacter*, наблюдавшихся исключительно при ишемической болезни сердца и инсультах.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как болезнь Крона (БК) и язвенный колит, характеризуются хроническим воспалением слизистой оболочки кишечника [18]. При ВЗК происходит нарушение взаимодействия между резидентной микробной популяцией и иммунными реакциями хозяина. Хотя ни один патогенный вид не был достоверно связан с ВЗК, изменения в микробном обилии в дисбиотическом кишечнике играют решающую роль в постоянном воспалении, которое было обнаружено. Основные патогенетические механизмы включают активацию иммунной системы, нарушение барьерной функции кишечника и генетическую предрасположенность.

У людей с ВЗК наблюдается значительное снижение количества бактерий, таких как *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bifidobacterium*, и увеличение патогенных микроорганизмов, таких как *Escherichia coli*. Подобные изменения микробиоты способствуют увеличению проницаемости кишечного барьера, усилению воспалительного ответа и хронизации воспаления. Микробиота также оказывает влияние на местный иммунный ответ, регулируя баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [19]. Многочисленные исследования выявили изменения в бактериях, связанных с БК, в частности снижение численности филума *Firmicutes* и увеличение *Proteobacteria* [20, 21]. Так, кластеры *Clostridium* наблюдались у пациентов с ВЗК в меньших количествах, чем в контрольной группе без ВЗК. Это показывает, что их отсутствие может уменьшить количество проти-

вовоспалительных иммуномодулирующих лигандов и метаболитов в кишечнике. Микробиота кишечника как при язвенном колите, так и при БК показывает снижение таксономического разнообразия по сравнению со здоровыми контрольными группами, наряду с увеличением численности филума *Proteobacteria* и уменьшением численности *Firmicutes*. В совокупности результаты свидетельствуют о том, что ВЗК в итоге связаны с воспалением, которое может быть в значительной степени обусловлено микробно-полученными или модифицированными метаболитами.

Нарушение состава МК может быть фактором, запускающим аутоиммунные реакции [22]. Системная красная волчанка (СКВ) является аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется повышенным уровнем аутоантител и сниженной толерантностью к собственным антигенам. Патогенез СКВ не полностью изучен, но имеются данные о сочетанном действии факторов окружающей среды и нарушении состава МК, что может привести к развитию данного заболевания. У пациентов с СКВ состав микробиоты кишечника был значительно обогащен несколькими родами микроорганизмов, включая *Klebsiella*, *Rhodococcus*, *Eggerthella*, *Eubacterium*, *Prevotella* и *Flavonifracto*.

Измененная продукция КЦЖК, возникающая из-за нарушения МК кишечника, подчеркивает роль кишечника в поддержании уровней свободных жирных кислот в сыворотке, дополнительно указывая на КЦЖК как на один из потенциальных механизмов перекрестного взаимодействия метаболизма хозяина и микробиоты кишечника. Кроме того, в кале пациентов с СКВ было выявлено пять нарушенных метаболических путей, включая метаболизм триптофана, азота, тиамина и цианоаминокислот, а также биосинтез аминоксил-тРНК. Вышеупомянутые метаболиты потенциально могут использоваться в качестве биомаркеров СКВ, если учитывать эффекты потенциальных сооснователей, таких как курение, диета, прием лекарств и сопутствующие заболевания.

Обсуждение

Современные исследования МК значительно расширили понимание его роли в развитии ХСЗ, таких как СД2, ожирение, ССЗ и ВЗК. Анализ рассмотренных исследований выявил, что нарушение состава микробиоты тесно связано с патогенезом данных заболеваний, влияя на метаболические процессы, системное воспаление и барьерную функцию кишечника.

Проблемы и ограничения текущих исследований связаны с высокой степенью индивидуальной вариабельности микробиоты и сложностью установления причинно-следственных связей между ее изменениями и развитием ХСЗ. Одним из вопросов является понимание того, какие изменения микробиоты являются первопричиной заболевания, а какие — следствием патологических процессов в организме.

Сложность стандартизации методов исследования микробиоты также является проблемой в изучении МК. Различия в методологиях, таких как метагеномное секвенирование и 16S рРНК секвенирование, могут приводить к неоднозначным результатам, что затрудняет сопоставление данных из разных исследований. Также остаются не до конца изученными функциональные аспекты микробиоты, такие как влияние на метаболизм и иммунный ответ в различных физиологических и патологических состояниях.

Перспективы будущих исследований включают более детализированное изучение метаболитов МК, таких как КЦЖК и ТМАО, а также их роли в регуляции метаболизма и воспалительных процессов. Необходимо проводить долгосрочные когортные исследования, которые позволят отслеживать изменения микробиоты на ранних стадиях развития ХСЗ, что поможет выявить возможные предикторы и механизмы их возникновения. Персонализированный подход к изучению МК, основанный на генетических, метаболических и микробиомных данных, может открыть новые горизонты для разработки таргетных терапевтических стратегий, направленных на восстановление нормального состава микробиоты и предотвращение развития ХСЗ.

Таким образом, хотя достижения в изучении микробиоты значительно продвинулись, остается множество нерешенных вопросов, касающихся ее роли в патогенезе ХСЗ. Развитие новых технологий и методов исследования открывает перспективы для дальнейших открытий в этой области, что позволит разработать более эффективные подходы к диагностике и лечению данных патологий.

Заключение

Микробиота кишечника, являясь важным компонентом человеческого организма, выполняет ключевые функции, влияющие на метаболизм, иммунный ответ и поддержание гомеостаза. Изучение ее роли в развитии ХСЗ, таких как СД2, ожирение, ССР и ВЗК, показало, что нарушение в составе МК может способствовать развитию патологических процессов. Микробиота не только участвует в синтезе важных метаболитов и витаминов, но и регулирует воспалительные реакции и целостность кишечного барьера.

Важным направлением будущих исследований является разработка новых методов диагностики и профилактики хронических заболеваний на основе анализа состояния микробиоты. Особый интерес представляют персонализированные подходы, учитывающие индивидуальные различия микробиоты у пациентов, что может позволить создавать таргетные терапевтические стратегии.

Литература

1. Сафина Д. Д., Абдулхаков С. Р., Амиров Н. Б. Микробиота кишечника и ее значение для здоровья человека // Вестник современной клинической медицины. 2021. Т. 14, № 5. С. 81–94. [https://dx.doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(5\).81-94](https://dx.doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).81-94)
2. Ибрагимова Л. И., Колпакова Е. А., Джагахова А. В., Егшатын Л. В., Покровская Е. В., Деревянко О. С., Никонова Т. В. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1-го типа // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 1. С. 62–69. <https://doi.org/10.14341/DM10326>
3. Williams S. Our bacteria are more personal than we thought, Stanford Medicine-led study shows // Stanford Medicine. URL: <https://med.stanford.edu/news/all-news/2024/03/personal-microbiome.html> (дата обращения: 06.09.2024).
4. Асланова М. М., Загайнова А. В., Кузнецова К. Ю., Ракова В. М., Сметанина Н. В. Изучение состава микробиоты кишечника по паразитологическим показателям у населения, относящегося к разным группам здоровья // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2019. № 2. С. 19–25. <https://doi.org/10.33092/0025-8326mp2019.2.19-25>
5. Rios-Covian D., González S., Nogacka A. M., Arboleya S., Salazar N., Gueimonde M., de los Reyes-Gavilán C. G. An overview on fecal branched short-chain fatty acids along human life and as related with body mass index: Associated dietary and anthropometric factors // Front. Microbiol. 2020. Vol. 11. P. 973. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00973>

6. Захарова И. Н., Дедикова О. В., Кучина А. Е., Сгибнева А. И. Влияние микробиоты кишечника и обеспеченности витаминами А и D на здоровье ребенка // Педиатрия. Consilium Medicum. 2021. № 1. С. 25–29. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.1.200824>
7. Hanus M., Parada-Venegas D., Landskron G., Wielandt A. M., Hurtado C., Alvarez K., Hermoso M. A., López-Köstner F., De la Fuente M. Immune system, microbiota, and microbial metabolites: The unresolved triad in colorectal cancer microenvironment // Front. Immunol. 2021. Vol. 12. P. 612826. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.612826>
8. El-Sayed A., Aleya L., Kamel M. Microbiota's role in health and diseases // Environ. Sci. Pollut. Res Int. 2021. Vol. 28. P. 36967–36983. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>
9. Shin N. R., Whon T. W., Bae J. W. Proteobacteria: Microbial signature of dysbiosis in gut microbiota // Trends Biotechnol. 2015. Vol. 33, no. 9. P. 496–503. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.06.011>
10. Takagi T., Naito Y., Kashiwagi S., Uchiyama K., Mizushima K., Kamada K., Ishikawa T., Inoue R., Okuda K., Tsujimoto Y., Ohnogi H., Itoh Y. Changes in the gut microbiota are associated with hypertension, hyperlipidemia, and type 2 diabetes mellitus in Japanese subjects // Nutrients. 2020. Vol. 12, no. 10. P. 2996. <https://doi.org/10.3390/nu12102996>
11. Qin J., Li Y., Cai Z., Li S., Zhu J., Zhang F., Liang S., Zhang W., Guan Y., Shen D., Peng Y., Zhang D., Jie Z., Wu W., Qin Y., Xue W., Li J., Han L., Lu D., Wu P., Dai Y., Sun X., Li Z., Tang A., Zhong S., Li X., Chen W., Xu R., Wang M., Feng Q., Gong M., Yu J., Zhang Y., Zhang M., Hansen T., Sanchez G., Raes J., Falony G., Okuda S., Almeida M., LeChatelier E., Renault P., Pons N., Batto J.-M., Zhang Z., Chen H., Yang R., Zheng W., Li S., Yang H., Wang J., Ehrlich S. D., Nielsen R., Pedersen O., Kristiansen K., Wang J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes // Nature. 2012. Vol. 490, no. 55. P. 55–60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>
12. Zhou Z., Sun B., Yu D., Zhu C. Gut Microbiota: An important player in type 2 diabetes mellitus // Front Cell Infect Microbiol. 2022. Vol. 12. P. 834485. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834485>
13. Karlsson F. H., Tremaroli V., Nookaew I., Bergström G., Behre C. J., Fagerberg B., Nielsen J., Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control // Nature. 2013. Vol. 498, no. 99. P. 99–103. <https://doi.org/10.1038/nature12198>
14. Chen Y., Zhou J., Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease // Front Cell Infect Microbiol. 2021. Vol. 11. P. 625913. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>
15. Mohammadzadeh N., Razavi S., Hadi Z., Kermansaravi M., Boloori S., Kabir A., Khamseh M. Human gut microbiota and its possible relationship with obesity and diabetes // Int J Diabetes Dev Ctries. 2021. Vol. 41, no. 235. P. 235–243. <https://doi.org/10.1007/s13410-020-00881-w>
16. Witkowski M., Weeks T. L., Hazen S. L. Gut microbiota and cardiovascular disease // Circ Res. 2020. Vol. 127, no. 4. P. 553–570. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316242>
17. Nesci A., Carnuccio C., Ruggieri V., D'Alessandro A., Di Giorgio A., Santoro L., Gasbarrini A., Santoliquido A., Ponziani F. R. Gut microbiota and cardiovascular disease: Evidence on the metabolic and inflammatory background of a complex relationship // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, no. 10. P. 9087. <https://doi.org/10.3390/ijms24109087>
18. Martins D., Silva C., Ferreira A., Dourado S., Albuquerque A., Saraiva F., Batista A. B., Castro P., Leite-Moreira A., Barros A. S., Miranda I. Unravelling the gut microbiome role in cardiovascular disease: A systematic review and a meta-analysis // Biomolecules. 2024. Vol. 14, no. 6. P. 731. <https://doi.org/10.3390/biom14060731>
19. White Z., Cabrera I., Kapustka I., Sano T. Microbiota as key factors in inflammatory bowel disease // Front. Microbiol. 2023. Vol. 14. P. 1155388. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1155388>
20. Zhang Y., Si X., Yang L., Wang H., Sun Y., Liu N. Association between intestinal microbiota and inflammatory bowel disease // Animal Model Exp. Med. 2022. Vol. 4, no. 311. P. 311–322. <https://doi.org/10.1002/ame2.12255>
21. Zhu M., Song Y., Xu Y., Xu H. Manipulating microbiota in inflammatory bowel disease treatment: Clinical and natural product interventions explored // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, no. 13. P. 11004. <https://doi.org/10.3390/ijms241311004>
22. Shan Y., Lee M., Chang E. B. The gut microbiome and inflammatory bowel diseases // Annu. Rev. Med. 2022. Vol. 73, no. 455. P. 455–468. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-021020>

Статья поступила в редакцию 26 сентября 2024 г.;
рекомендована к печати 7 ноября 2024 г.

Контактная информация:

Окишева Яна Алексеевна — специалист; <https://orcid.org/0009-0005-3373-0784>,

Okisheva_yana@list.ru

Ахметгалиева Алина Исламовна — специалист; <https://orcid.org/0009-0005-0047-143X>,

ahmetgalieva_31@mail.ru

Романова Анастасия Андреевна — специалист; <https://orcid.org/0009-0002-5084-6162>,

Romanovaanas47@gmail.com

Бадертдинова Рузиля Нурсиловна — специалист; <https://orcid.org/0009-0003-2250-7232>,

badertdinova2001@inbox.ru

Акрамова Марина Шухратжоновна — специалист; <https://orcid.org/0009-0003-4809-8465>,

marinaakramova8432@rambler.ru

The impact of gut microbiome condition on the development and progression of chronic somatic diseases

Y. A. Okisheva, A. I. Akhmetgalieva, A. A. Romanova,

R. N. Badertdinova, M. S. Akramova

Kazan State Medical University,

49, ul. Butlerova, Kazan, 420012, Russian Federation

For citation: Okisheva Y. A., Akhmetgalieva A. I., Romanova A. A., Badertdinova R. N., Akramova M. S. The impact of gut microbiome condition on the development and progression of chronic somatic diseases. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2024, vol. 19, issue 4, pp. 354–366. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.406> (In Russian)

Gut microbiota plays a key role in metabolism, immune regulation, and maintaining the intestinal barrier function. Disruptions in its composition are closely associated with the development of chronic somatic diseases such as type 2 diabetes, obesity, cardiovascular diseases, and inflammatory bowel diseases. Recent advancements in this field have been driven by the use of modern methods, including metagenomic sequencing and metabolite analysis, enabling a deeper understanding of the mechanisms underlying microbiota interactions with various physiological and pathological processes. One of the key aspects of microbiota research is its influence on systemic inflammation, metabolic processes, and the integrity of the intestinal barrier. It has been established that an imbalance between commensal and pathogenic microorganisms can contribute to the development of metabolic endotoxemia, insulin resistance, and chronic inflammation, all of which play a significant role in the pathogenesis of chronic diseases. Of particular interest are short-chain fatty acids and trimethylamine-N-oxide produced by the microbiota, which significantly affect inflammatory and metabolic pathways, including the risks of atherosclerosis and obesity. Despite notable progress, questions remain regarding the causal relationship between microbiota alterations and pathological processes. The development of personalized approaches based on genetic, microbial, and metabolic analysis could serve as a foundation for creating new diagnostic and therapeutic strategies. Future research in this area should focus on studying the long-term impact of microbiota changes and its metabolites, which may enhance the prevention and treatment of chronic somatic diseases.

Keywords: gut microbiota, chronic diseases, inflammatory bowel disease, metabolic processes, type 2 diabetes, obesity, short-chain fatty acids, fecal microbiota transplantation.

References

1. Safina D. D., Abdulhakov S. R., Amirov N. B. Intestinal microbiota and its importance for human health. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*, 2021, vol. 14, no. 5, pp. 81–94. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(5\).81-94](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).81-94) (In Russian)

2. Ibragimova L.I., Kolpakova E.A., Dzagakhova A.V., Egshatyan L.V., Pokrovskaya E.V., Derevyanko O.S., Nikonova T.V. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Sakharnyi Diabet*, 2021, vol. 24, no. 1, pp. 62–69. <https://doi.org/10.14341/DM10326> (In Russian)
3. Williams S. Our bacteria are more personal than we thought, Stanford Medicine-led study shows // Stanford Medicine. Available at: <https://med.stanford.edu/news/all-news/2024/03/personal-microbiome.html> (accessed: 06.09.2024).
4. Aslanova M.M., Zagainova A.V., Kuznetsova K.Y., Rakova V.M., Smetanina N.V. Study of the composition of the intestinal microbiota by parasitological indicators in the population belonging to different health groups. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*, 2019, no. 2, pp. 19–25. <https://doi.org/10.33092/0025-8326mp2019.2.19-25> (In Russian)
5. Rios-Covian D., González S., Nogacka A.M., Arbolea S., Salazar N., Gueimonde M., de los Reyes-Gavilán C.G. An Overview on Fecal Branched Short-Chain Fatty Acids Along Human Life and as Related with Body Mass Index: Associated Dietary and Anthropometric Factors. *Frontiers in Microbiology*, 2020, vol. 11, p. 973. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00973>
6. Zakharova I.N., Dedikova O.V., Kuchina A.E., Sgibneva A.I. Influence of intestinal microbiota and vitamins A and D on a child's health. *Pediatrics. Consilium Medicum*, 2021, no. 1, pp. 25–29. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.1.200824> (In Russian)
7. Hanus M., Parada-Venegas D., Landskron G., Wielandt A.M., Hurtado C., Alvarez K., Hermoso M.A., López-Köstner F., De la Fuente M. Immune System, Microbiota, and Microbial Metabolites: The Unresolved Triad in Colorectal Cancer Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, 2021, vol. 12, p. 612826. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.612826>
8. El-Sayed A., Aleya L., Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2021, vol. 28, pp. 36967–36983. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>
9. Shin N.R., Whon T.W., Bae J.W. Proteobacteria: Microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in Biotechnology*, 2015, vol. 33, no. 9, pp. 496–503. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.06.011>
10. Takagi T., Naito Y., Kashiwagi S., Uchiyama K., Mizushima K., Kamada K., Ishikawa T., Inoue R., Okuda K., Tsujimoto Y., Ohnogi H., Itoh Y. Changes in the Gut Microbiota are Associated with Hypertension, Hyperlipidemia, and Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese Subjects. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 10, p. 2996. <https://doi.org/10.3390/nu12102996>
11. Qin J., Li Y., Cai Z., Li S., Zhu J., Zhang F., Liang S., Zhang W., Guan Y., Shen D., Peng Y., Zhang D., Jie Z., Wu W., Qin Y., Xue W., Li J., Han L., Lu D., Wu P., Dai Y., Sun X., Li Z., Tang A., Zhong S., Li X., Chen W., Xu R., Wang M., Feng Q., Gong M., Yu J., Zhang Y., Zhang M., Hansen T., Sanchez G., Raes J., Falony G., Okuda S., Almeida M., LeChatelier E., Renault P., Pons N., Batto J.-M., Zhang Z., Chen H., Yang R., Zheng W., Li S., Yang H., Wang J., Ehrlich S.D., Nielsen R., Pedersen O., Kristiansen K., Wang J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 2012, vol. 490, pp. 55–60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>
12. Zhou Z., Sun B., Yu D., Zhu C. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, vol. 12, p. 834485. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834485>
13. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I., Bergström G., Behre C.J., Fagerberg B., Nielsen J., Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*, 2013, vol. 498, pp. 99–103. <https://doi.org/10.1038/nature12198>
14. Chen Y., Zhou J., Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, vol. 11, pp. 625913. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>
15. Mohammadzadeh N., Razavi S., Hadi Z., Kermansaravi M., Boloori S., Kabir A., Khamseh M. Human gut microbiota and its possible relationship with obesity and diabetes. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 2021, vol. 41, pp. 235–243. <https://doi.org/10.1007/s13410-020-00881-w>
16. Witkowski M., Weeks T.L., Hazen S.L. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 2020, vol. 127, no. 4, pp. 553–570. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316242>
17. Nesci A., Carnuccio C., Ruggieri V., D'Alessandro A., Di Giorgio A., Santoro L., Gasbarrini A., Santoliquido A., Pontiani F.R. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease: Evidence on the Metabolic and Inflammatory Background of a Complex Relationship. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24, no. 10, pp. 9087. <https://doi.org/10.3390/ijms24109087>
18. Martins D., Silva C., Ferreira A., Dourado S., Albuquerque A., Saraiva F., Batista A.B., Castro P., Leite-Moreira A., Barros A.S., Miranda I. Unravelling the Gut Microbiome Role in Cardiovascular Dis-

ease: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Biomolecules*, 2024, vol. 14, no. 6, pp. 731. <https://doi.org/10.3390/biom14060731>

19. White Z., Cabrera I., Kapustka I., Sano T. Microbiota as key factors in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Microbiology*, 2023, vol. 14, pp. 1155388. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1155388>
20. Zhang Y., Si X., Yang L., Wang H., Sun Y., Liu N. Association between intestinal microbiota and inflammatory bowel disease. *Animal Models and Experimental Medicine*, 2022, vol. 4, pp. 311–322. <https://doi.org/10.1002/ame2.12255>
21. Zhu M., Song Y., Xu Y., Xu H. Manipulating Microbiota in Inflammatory Bowel Disease Treatment: Clinical and Natural Product Interventions Explored. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24, no. 13, pp. 11004. <https://doi.org/10.3390/ijms241311004>
22. Shan Y., Lee M., Chang E. B. The Gut Microbiome and Inflammatory Bowel Diseases. *Annual Review of Medicine*, 2022, vol. 73, pp. 455–468. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-021020>

Received: September 26, 2024

Accepted: November 7, 2024

Authors' information:

Yana A. Okisheva — Specialist; <https://orcid.org/0009-0005-3373-0784>, Okisheva_yana@list.ru

Alina I. Akhmetgalieva — Specialist; <https://orcid.org/0009-0005-0047-143X>, akhmetgalieva_31@mail.ru

Anastasiya A. Romanova — Specialist; <https://orcid.org/0009-0002-5084-6162>,
Romanovaanas47@gmail.com

Ruzilya N. Badertdinova — Specialist; <https://orcid.org/0009-0003-2250-7232>,
badertdinova2001@inbox.ru

Marina Sh. Akramova — Specialist; <https://orcid.org/0009-0003-4809-8465>,
marinaakramova8432@rambler.ru