

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ УСПЕХ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ МОДУЛЯЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© А.А. Заболотнева^{1,2*}, О.П. Шатова¹, Ю.А. Агапова¹, А.С. Романенко¹, С.А. Румянцев^{1,2}, А.В. Шестопалов^{1,2}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

²ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

Ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2) и сопутствующие метаболические нарушения занимают лидирующие позиции в списках заболеваемости во всем мире. Неудивительно, что усилия множества научных групп и клиницистов направлены на поиск эффективных терапевтических стратегий для лечения этих заболеваний. В последние десятилетия все более очевидной становится вовлеченность кишечной микробиоты в патогенез метаболических, иммунных и других нарушений у человека. В этой связи предпринимаются попытки по модуляции композиционного состава и функциональной активности микробиоты в качестве основного или дополнительного пути лечения различных нарушений. Целью настоящего обзора стало освещение и анализ результатов клинических исследований последних лет, посвященных изучению различных способов модуляции микробного сообщества кишечника с целью терапии ожирения, метаболического синдрома и СД2. Для реализации поставленной цели нами был проведен систематический поиск с использованием электронных баз данных, включая «Scopus», «Medline» и «PubMed», с ограничением срока публикации с 2019-го по 2024 гг. Проведенный анализ показал, что терапевтический успех различных методов модуляции кишечной микробиоты, с одной стороны, указывает на необходимость учитывать особенности микробного состава кишечника больных и направлять лечебные действия на коррекцию дисбиоза, с другой стороны — дает основание на широкое внедрение фармакологических или иных подходов коррекции микробиотического состава кишечника как эффективного способа лечения ожирения и ассоциированных с ним метаболических расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота; ожирение; метаболический синдром; сахарный диабет 2 типа; трансплантация фекальной микробиоты; пробиотики; пребиотики; бариатрическая хирургия; глюкагоноподобный пептид-1; метформин.

THE THERAPEUTIC SUCCESS OF APPROACHES TO THE GASTROINTESTINAL MICROBIOME MODULATION IN THE TREATMENT OF OBESITY, METABOLIC SYNDROME AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Anastasia A. Zabolotneva^{1,2*}, Olga P. Shatova¹, Julia A. Agapova¹, Alexander S. Romanenko¹, Sergey A. Roumiantsev^{1,2}, Aleksandr V. Shestopalov^{1,2}

¹Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM), and related metabolic disorders occupy the leading positions on the lists of diseases worldwide. It is not surprising that the efforts of many scientific groups and clinicians are aimed at finding effective therapeutic strategies to treat these diseases. In recent decades, the involvement of the intestinal microbiota in the pathogenesis of metabolic, immune, and other disorders in humans has become increasingly obvious. In this regard, attempts are made to modulate the composition and functional activity of the microbiota as a primary or adjuvant way of treating various disorders. The purpose of this review was to highlight and analyse the results of clinical studies in recent years devoted to the study of various methods of modulating the intestinal microbial community for the treatment of obesity, metabolic syndrome, and T2DM. To achieve this goal, we conducted a systematic search using electronic databases, including Scopus, Medline, and PubMed, limiting the publication period from 2019 to 2024. The conducted analysis showed that the therapeutic success of various methods of modulating intestinal microbiota, on the one hand, indicates the need to take into account the characteristics of the microbial composition of the intestines of patients and direct therapeutic actions to correct dysbiosis; on the other hand, it provides grounds for the widespread introduction of pharmacological or other approaches to correcting the microbiotic composition of the intestine as an effective method of treating obesity and associated metabolic disorders.

KEYWORDS: gastrointestinal microbiome; obesity; metabolic syndrome; type 2 diabetes mellitus; fecal microbiota transplantation; probiotics; prebiotics; bariatric surgery; glucagon-like peptide 1; metformin.



ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие мы наблюдаем значительное увеличение числа исследований, посвященных изучению механизмов, лежащих в основе физиологического и патофизиологического влияния микробиоты кишечника (КМ) на метаболизм хозяина. Кишечник человека колонизирован триллионами микробов, которые образуют устойчивую метаболически активную популяцию [1]. КМ, представленная бактериями, вирусами, грибами и простейшими, производит большое количество биологически активных молекул, прямо или косвенно влияющих на функционирование практически всех тканей человека, включая мозг [2], иммунные клетки [3, 4], жировую [5] и мышечную ткани [6], кишечник [7] и печень [8]. Поэтому неудивительно, что состояние дисбиоза, характеризующееся изменением представленности преобладающих таксонов и ключевых видов микробиоты [9] и ассоциированное с повышенной кишечной проницаемостью и эндотоксемией [10], сопровождается хроническим системным воспалением и дисметаболизмом хозяина [11].

Дисбиоз КМ является одним из решающих факторов, участвующих в патогенезе ожирения [12], метаболического синдрома [13] и сахарного диабета 2 типа (СД2) [14]. Дисбиоз может изменить функционирование кишечного барьера и лимфоидных тканей кишечника, позволяя проходить структурным компонентам бактерий, таким

как липополисахариды (ЛПС), которые в свою очередь активируют воспалительные пути, способствующие развитию инсулинорезистентности. Кроме того, дисбиоз кишечника может изменить выработку желудочно-кишечных сигнальных молекул, связанных с контролем чувства насыщения, что приводит к увеличению потребления пищи. У людей с ожирением дисбиоз наиболее часто связан с увеличением представленности типов *Firmicutes* (родов *Clostridium* и *Bacillus*), *Bacteroidetes* (рода *Prevotella*), но снижением представленности родов *Bacteroides*, *Lactobacillus*, типов *Actinobacteria* (рода *Bifidobacterium*), *Verrucomicrobia* (рода *Akkermansia*) [12, 15] (рис. 1).

В этой связи обнадеживают попытки ученых и клиницистов повлиять на состав и метаболическую активность КМ для лечения состояний, связанных с нарушением метаболизма, таких как ожирение, метаболический синдром, СД2 и других. С другой стороны, применение лекарственных препаратов, специальной диеты или оперативного вмешательства в терапии ожирения и/или СД2 также сопряжено с изменениями в составе и метаболической активности микробного сообщества кишечника, что не может не сказываться на его воздействии на системный метаболизм хозяина. В настоящем обзоре мы фокусируемся на современных подходах к модуляции КМ и терапевтическом успехе таких вмешательств в лечении ожирения, метаболического синдрома и СД2.

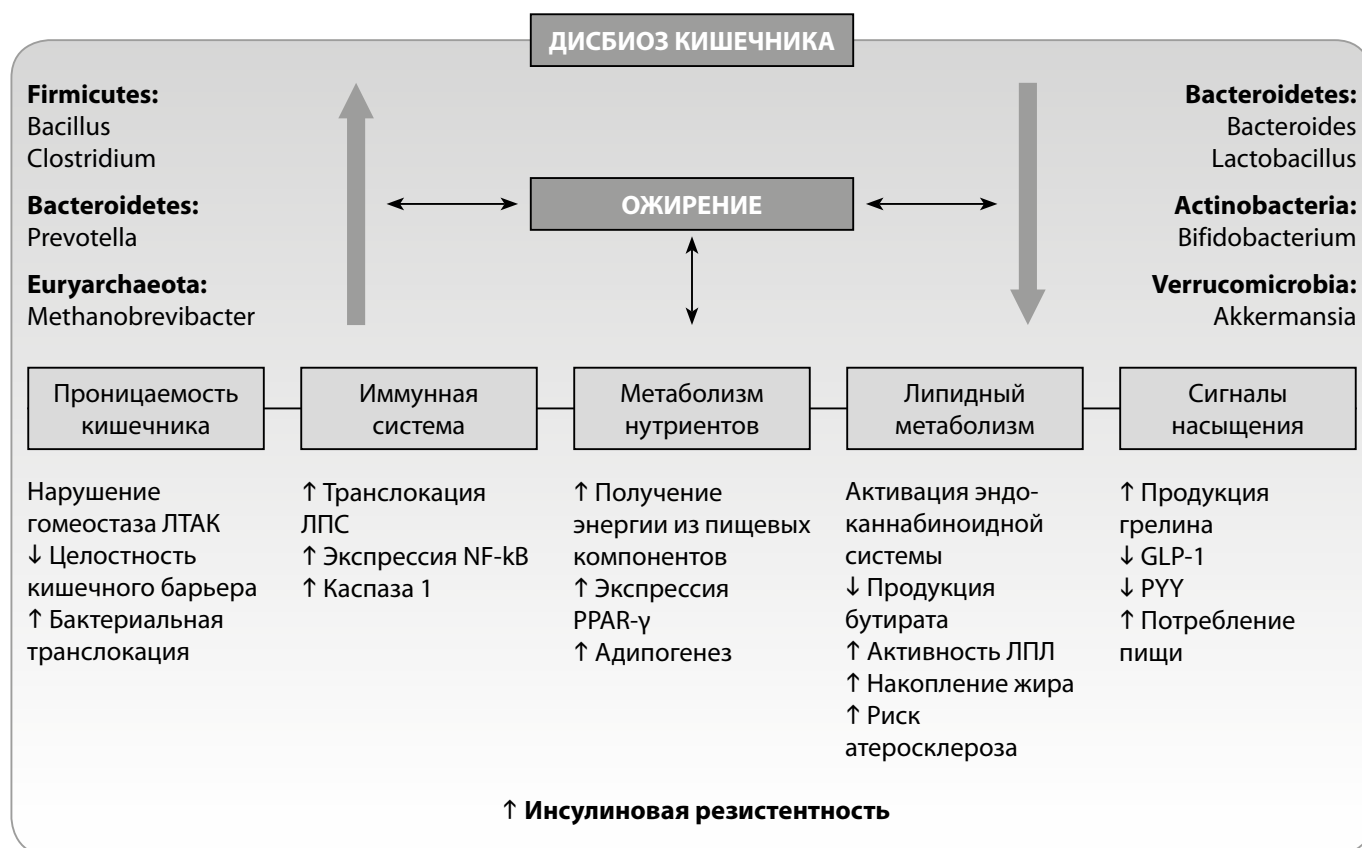


Рисунок 1. Некоторые характерные для ожирения и его осложнений патологические изменения в составе кишечной микрофлоры (дисбиоз) и ассоциированные с ними метаболические, гормональные, иммунные и другие нарушения.

Примечание. ЛТАК — лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником; ЛПС — липополисахарид; ЛПЛ — липопротеинлипаза; PPAR-γ — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами γ; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; PYY — кишечный гормон пептид YY; NF-κB — транскрипционный фактор NF-κB. Стрелка вверх указывает на повышение представленности/активацию, стрелка вниз — на снижение представленности/инактивацию.

Таблица 1. Стратегия поиска

Дата поиска	Критерии включения	Критерии исключения	Условия поиска	Электронные базы данных
Сентябрь–декабрь 2022 г.;	1) статьи на английском языке, опубликованные до июня 2024 г.;		по ключевым словам: « <i>dysbiosis AND gut microbiota AND obesity</i> », « <i>dysbiosis AND gut microbiota AND metabolic syndrome</i> », « <i>dysbiosis AND gut microbiota AND diabetes mellitus 2 type</i> », « <i>probiotics AND obesity</i> », « <i>probiotics AND metabolic syndrome</i> », « <i>probiotics AND diabetes mellitus 2 type</i> », а также другим ключевым словом, связанным с темой исследования: « <i>gut microbiota AND diet, prebiotics, antibiotics, synbiotics, metformin, liraglutide, semaglutide, DPP-4, GLP-1, bariatric surgery, roux-en-Y surgery, gastric bypass, fecal microbiota transplantation</i> »	Scopus Medline Pubmed
февраль–апрель 2022 г.;	2) исследования, изучающие дисбиоз КМ и его роль в возникновении метаболических нарушений (ожирения, метаболического синдрома, СД2);	1) статьи, опубликованные на других языках, кроме английского;		
июнь 2023 г.	3) исследования, рассматривающие такие методы коррекции дисбиоза, как ТФМ, диета, бариатрическая хирургия и др.;	2) статьи, опубликованные в не индексируемых в Scopus, Medline и Pubmed журналах		
	4) слепые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования применения про-, пре- и синбиотических препаратов с терапевтической целью у больных ожирением, метаболическим синдромом и СД2;			
	5) результаты анализа влияния длительного приема антидиабетических препаратов на состав и функциональные свойства кишечной микробиоты			

Примечание. КМ — кишечная микробиота; ТФМ — трансплантация фекальной микробиоты; СД2 — сахарный диабет 2 типа; DPP-4 — дипептидил-пептидаза-4; GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1.

МЕТОДЫ

Систематический поиск с использованием электронных баз данных, включая «Scopus», «Medline» и «PubMed», проводился с ограничением срока публикации с 2019-го по 2024 гг. (с акцентом на самые последние статьи). Поиски проводились с июня по сентябрь 2023 г., повторялись в феврале — апреле 2024 г. и завершились в июне 2024 г.

Поиск проводился на английском языке с использованием следующих комбинаций ключевых слов: «*dysbiosis AND gut microbiota AND obesity*», «*dysbiosis AND gut microbiota AND metabolic syndrome*», «*dysbiosis AND gut microbiota AND diabetes mellitus 2 type*», «*probiotics AND obesity*», «*probiotics AND metabolic syndrome*», «*probiotics AND diabetes mellitus 2 type*», а также другие ключевые слова, связанные с темой исследования («*gut microbiota AND diet, prebiotics, synbiotics, metformin, liraglutide, semaglutide, DPP-4, GLP-1, bariatric surgery, roux-en-Y surgery, gastric bypass, fecal microbiota transplantation*» и другие), для выявления и оценки самых последних результатов в этой области.

В ходе этого поиска было просмотрено более 200 статей, включая различные типы исследований: обзорные

статьи, метаанализы, проспективные и клинические исследования.

Критерии включения, исключения

Для данного исследования были выбраны выявленные оригинальные статьи и обзоры, опубликованные в рецензируемых англоязычных журналах.

Для включения подходили исследования, изучающие дисбиоз КМ и его роль в возникновении метаболических нарушений, связанных с ожирением, в частности СД2, а также такие методы коррекции дисбиоза, как трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), диета, бариатрическая хирургия и др.; клинические исследования применения про-, пре- и синбиотических препаратов с терапевтической целью у больных ожирением, метаболическим синдромом и СД2; результаты анализа влияния длительного приема антидиабетических препаратов на состав и функциональные свойства КМ. Списки ссылок всех включенных исследований были проверены на предмет дополнительных релевантных поисков.

Протоколы, материалы конференций и письма были исключены. Дубликаты статей были выявлены менеджером по ссылкам Mendeley и впоследствии исключены (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние пробиотиков и синбиотиков

Пробиотики, пребиотики и синбиотики (последние представляют собой синергетическую комбинацию про- и пребиотиков), являются удобными инструментами для модуляции КМ и улучшения метаболического здоровья хозяина [16]. Пребиотики — это неперевариваемые соединения, которые играют положительную роль посредством избирательной стимуляции роста или активности полезных для хозяина (пробиотических) микроорганизмов. Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые благоприятно влияют на здоровье хозяина при употреблении в достаточных количествах. Большая часть первоначальных исследований терапевтических эффектов пробиотиков в лечении метаболических заболеваний использовала нецелевые подходы, оценивая способность различных представителей *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* благоприятно воздействовать на метаболизм хозяина без каких-либо обоснованных гипотез молекулярных механизмов действия таких пробиотиков [17]. Более поздние исследования были основаны на предположении о способности пробиотических микроорганизмов уменьшать системное воспаление за счет снижения проницаемости кишечника и предотвращения эндотоксемии [18]. Снижение системного вялотекущего воспаления играет центральную роль в терапии СД2, однако механизмы, с помощью которых пробиотические бактерии обеспечивают противовоспалительные эффекты, многогранны и сложны.

Наиболее детально описанным эффектом пробиотиков является увеличение продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), обладающих помимо прочего важной регуляторной функцией [19]. КЦЖК ацетат, бутират и пропионат выступают в качестве модуляторов работы энтероэндокринной системы хозяина, воздействуя на рецепторы GPR41 и GPR43, что, в свою очередь,

усиливает экспрессию сигнальных пептидов ГПП-1 (глюкагоноподобного пептида 1), ГПП-2 (глюкагоноподобного пептида 2), ЖИП (желудочного ингибирующего полипептида) и пептида YY, а также адипоцитарного лептина, в то время как экспрессия грелина, напротив, снижается [15], что и способствует нормализации гликемии и лучшему контролю пищевого поведения. Терапия на основе ГПП-1 продемонстрировала высокую эффективность при лечении пациентов с ожирением, СД2, а также сопутствующими нарушениями [20]. Однако опосредованная микробиотой модуляция секреции этого и других гормонов кишечника влияет и на проницаемость кишечника, опорожнение желудка, формирование чувства насыщения и контроль пищевого поведения, что, безусловно, сказывается на метаболическом здоровье хозяина [21].

Интригующим новым направлением в исследовании пробиотиков является создание комменсальных бактерий, которые могут доставлять биоактивные молекулы, обладающие терапевтическими эффектами. Например, в исследовании Duan с соавт. [22] на крысиной модели СД было показано, что пероральный прием рекомбинантного пробиотика *Lactobacillus gasseri* ATCC 33323, способного секретировать неактивную полноразмерную форму ГПП-1 (1-37), стимулировал перепрограммирование эпителиальных клеток кишечника в клетки, секретирующие инсулин, что приводило к повышению уровня инсулина и толерантности к глюкозе у таких животных.

Проведенный нами анализ клинических исследований применения пробиотических/синбиотических препаратов в терапии метаболических нарушений показал, что наиболее часто в клинической практике используются бактерии *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, которые оказывают защитные эффекты на здоровье хозяина путем регуляции его иммунной функции, за счет антимикробных или противовоспалительных свойств и в целом модуляции композиционного состава микробиоты кишечника (табл. 2).

Таблица 2. Результаты применения пробиотических/синбиотических добавок в лечении метаболических расстройств (2019–2024 гг.)

Тип добавки	Характеристика группы исследуемых	Результаты клинического исследования	Ссылки на исследование
Синбиотик: комбинация <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i> и смеси галактоолигосахаридов	N=20, взрослые, средний ИМТ>33,5 кг/м ²	Повышение представленности пробиотических таксонов через 3 мес после начала исследования. Снижение уровня HbA _{1c}	[23]
Синбиотик: комбинация <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> и фруктоолигосахаридов	N=68, взрослые, диагностирован СД2, ИМТ=27–31 кг/м ²	Снижение уровня глюкозы натощак и повышение ЛПВП	[24]
Пробиотик: <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> CECT 8145 (<i>Ba8145</i>) и его инактивированная форма (<i>h-k Ba8145</i>)	N=135, взрослые, абдоминальное ожирение	Снижение ИМТ. Повышение представленности <i>Akkermansia spp</i>	[25]
Пробиотик: <i>Bacillus clausii</i>	N=20, взрослые, ожирение или избыточная масса тела и диагностированный СД2	Снижение уровня глюкозы в плазме крови. Повышение уровня ЛПВП в плазме крови	[26]
Смесь пробиотиков: <i>Bifidobacterium breve</i> BR03 (DSM 16604) и <i>B. breve</i> B632 (DSM 24706)	N=101, дети (6–18 лет) с ожирением и инсулинорезистентностью	Улучшение метаболических показателей. Снижение массы тела. Снижение представленности <i>Escherichia coli</i>	[27]
Смесь пробиотиков: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , and <i>Bifidobacterium longum</i>	N=85, взрослые с предиабетом	Пробиотики модифицировали КМ и предотвращали развитие ожирения и СД2 у больных с предиабетом	[28]

Тип добавки	Характеристика группы исследуемых	Результаты клинического исследования	Ссылки на исследования
Смесь пробиотиков: <i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601 и <i>Lactobacillus plantarum</i> KY1032	N=72, больные с избыточной массой тела или ожирением, ИМТ $\geq$ 23,0 кг/м ² и <35,0 кг/м ²	Обогащение микробиоты видами <i>B. bifidum</i> , <i>B. adolescentis</i> и <i>A. muciniphila</i> , которые отрицательно коррелировали с массой тела, ИМТ, жировой массой, массой висцерального жира	[29]
Пробиотик: <i>Lactobacillus plantarum</i> K50	N=81, взрослые с ИМТ=25–30 кг/м ²	Снижение уровня общего холестерина и триглицеридов, благоприятные изменения микробиоты	[30]
Смесь пробиотиков: <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i> и фруктоолигосахариды	N=60, взрослые с метаболическим синдромом, ИМТ $\geq$ 30 кг/м ²	Снижение уровней триглицеридов плазмы крови и глюкозы натощак. Снижение ИМТ	[31]
Синбиотик: пробиотики <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> и инулин	N=60, взрослые с избыточной массой тела или ожирением, ИМТ=25–35 кг/м ²	Снижение массы тела. Снижение уровней общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП. Снижение тревожности	[32]
Пробиотик: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (HN001)	N=129, взрослые с предиабетом	Положительных эффектов на метаболическое здоровье не обнаружено	[33]
Смесь пробиотиков: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i>	N=62, взрослые, диагностировано нарушение пищевого поведения, ИМТ=30–39,99 кг/м ²	Улучшение (снижение) антропометрических показателей. Положительное влияние на пищевое поведение, улучшение контроля аппетита. Не оказывали эффект на уровень лептина в сыворотке	[34]
Смесь пробиотиков: <i>L. fermentum</i> MG4231 и MG4244	N=75, взрослые с ожирением или избыточной массой тела ИМТ=25,0–31,9 кг/м ²	Снижение жировой массы. Снижение массы тела	[35]
Смесь пробиотиков: <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 и <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	N=44, взрослые с диагностированным метаболическим синдромом	Снижение уровня глюкозы плазмы крови. Снижение индекса HOMA-IR	[36]
Синбиотик: смесь пробиотиков <i>Lactobacillus salivarius</i> UBL5-22, <i>Lactobacillus casei</i> UBLC-42, <i>Lactobacillus Plantarum</i> , UBLP-40, <i>Lactobacillus acidophilus</i> UBLA-34, <i>Bifidobacterium breve</i> ABBr-01, <i>Bacillus coagulans</i> UniqueIS2 и фруктоолигосахариды	N=71, взрослые, ИМТ=25–32 кг/м ²	Снижение массы тела. Снижение ИМТ	[37]
Синбиотик: смесь пробиотиков <i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. casei</i> W56, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. salivarius</i> W24, <i>L. lactis</i> W58 и <i>L. lactis</i> W19 и пребиотиков в виде галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов	N=26, взрослые, диагностирован СД2, ИМТ=30–40 кг/м ²	Не было эффекта на метаболизм глюкозы. Улучшение других показателей метаболизма	[38]
Смесь пробиотиков: <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> HA-114	N=152, взрослые с избыточной массой тела	Не было отмечено снижение массы тела или массы жира. Значительное снижение уровней инсулина, ЛПНП, триглицеридов, индекса HOMA-IR	[39]
Пробиотик: <i>Lactobacillus Plantarum</i> Strain LMT1-48	N=100, взрослые с избыточной массой тела, ИМТ=25–30 кг/м ²	Снижение массы тела, уменьшение абдоминального висцерального жирового депо, снижение инсулинорезистентности, уровней лептина	[40]
Смесь пробиотиков <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i>	N=108, взрослые с метаболическим синдромом	Снижение уровней глюкозы натощак	[41]
Пробиотик <i>L. fermentum</i> штаммы K7-Lb1, K8-Lb1 и K11-Lb3	N=180, взрослые с абдоминальным ожирением	Снижение массы тела, жировой массы, ИМТ, абдоминального висцерального жирового депо. Улучшение показателей функции печени (уменьшение стадии гепатостеатоза)	[42]
Смесь пробиотиков <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	N=88, взрослые с избыточной массой тела	Снижение ИМТ, артериального давления, уровней С-реактивного белка	[43]

Продолжение таблицы 2

Тип добавки	Характеристика группы исследуемых	Результаты клинического исследования	Ссылки на исследования
Смесь пробиотиков <i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601 и <i>Lactobacillus plantarum</i> KY1032	N=72, взрослые с избыточной массой тела	Снижение массы тела, ИМТ, уменьшение области висцерального жирового депо, снижение уровней лептина и адипонектина	[29]
Смесь пробиотиков <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> subsp., <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	N=166, женщины с избыточной массой тела и гестационным диабетом	Снижение уровня глюкозы натощак. Снижение уровней HbA _{1c} . Снижение уровней холестерина и триглицеридов	[44]
Пробиотик: <i>Limos Lactobacillus Reuteri</i> LR-99	N=71, взрослые с синдромом Прадера-Вилли	Снижение ИМТ	[45]
Смесь пробиотиков <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i>	N=101, взрослые, после бариатрического хирургического вмешательства	Ранний прием пробиотиков значительно снижал переедание и зависимость от еды поведение спустя год после оперативного вмешательства	[46]
Смесь пробиотиков <i>Lactiplantibacillus casei</i> Zhang, <i>Bifidobacterium lactis</i> V9, <i>Bifidobacterium lactis</i> Probio-M8, <i>Lactiplantibacillus rhamnosus</i> Probio-M9, <i>Actiplant Bacillus plantarum</i> P-8	N=56, взрослые с диагностированной гиперлипидемией	Снижение уровней общего холестерина и ЛПНП. Повышение уровней ЛПВП. Предотвращение потери минеральной плотности костей	[47]
Смесь пробиотиков <i>Lactobacillus casei</i> Zhang, <i>Lactobacillus plantarum</i> P-8, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Probio-M9, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> M8 (Пробио-M8) и <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> V9	N=58, взрослые с диагностированным СД2. Примечание: все пациенты получали метформин (0,75–1,5 г/день трижды/день)	Снижение уровней глюкозы крови и HbA _{1c} , но не мочевой кислоты и уровней липидов в сыворотке крови. Индекс функции β-клеток (представленный НОМА-β) в группе пробиотиков значительно увеличился, но не было существенных различий в резистентности к инсулину и индексах чувствительности к инсулину	[48]
Пробиотик <i>Lactobacillus casei</i>	N=40, взрослые с диагностированным СД2	Уровень SIRT1 значительно увеличился, а уровень фетуина-A в сыворотке крови снизился после двухмесячного приема пробиотиков, что привело к улучшению гликемического ответа у субъектов с СД2. Снижение ИМТ, массы тела и окружности талии. Примечание: SIRT1 — НАД-зависимая деацетилаза сиртуин-1. Расположен в ядре клетки, деацетилюет факторы транскрипции. Сиртуин-1 понижен в клетках с высокой резистентностью к инсулину, и индуцирование его экспрессии повышает чувствительность к инсулину. Fetuin-A (альфа-2-гликопротеин Хереманса-Шмида) — сывороточный белок-переносчик (подобен альбумину). Синтезируется гепатоцитами и адипоцитами. В частности, переносит нерастворимый фосфат кальция, являясь мощным ингибитором патологической кальцификации. Также высокий уровень фетуина-A ассоциирован с инсулинорезистентностью, т.к. усиливает связывание СЖК с TLR4, уменьшает выработку адипонектина адипоцитами и увеличивает липолиз	[49]
Пробиотик <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (BPL1, CECT8145)	N=39, пациенты с синдромом Прадера-Вилли	Нет изменений в массе тела, но наблюдалась тенденция к уменьшению массы абдоминального жирового депо. Значительное снижение концентрации инсулина натощак и индекса НОМА-IR	[50]
Пробиотик <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> CECT 8145 (Ba8145)	N=126, взрослые с абдоминальным ожирением	Снижение окружности талии, ИМТ, висцерального жирового депо. Снижение диастолического давления и индекса НОМА-IR	[25]
Смесь пробиотиков <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus ацидофилин</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 uL. <i>lactis</i> W58	N=61, взрослые с диагностированным СД2	Нет значимых изменений в антропометрических параметрах. Снижение уровней глюкозы, инсулина и индекса НОМА-IR. Снижение уровней триглицеридов, общего холестерина	[51]

Примечание. Для рассмотрения были отобраны только слепые рандомизированные плацебо-контролируемые зарегистрированные клинические исследования. ИМТ — индекс массы тела; КМ — кишечная микробиота; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; СД2 — сахарный диабет 2 типа; СЖК — свободные жирные кислоты; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; НОМА-β — индекс оценки модели гомеостаза бета; TLR4 — толл-подобный рецептор 4.

Очевидно, что в большинстве клинических испытаний, длительность которых наиболее часто составляла 8–12 недель, максимально — 12 месяцев, исследователям удалось достичь благоприятных эффектов на метаболическое здоровье пациентов: снижения массы тела и/или ИМТ; снижения уровня глюкозы в крови и индексов инсулинорезистентности; снижения уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и др. При этом использование одного или комбинации пробиотических штаммов (которая наиболее часто была представлена видами *Lactobacillus* и *Bifidobacterium spp.*) способствовало многочисленным изменениям в микробных сообществах, обогащению другими пробиотическими микроорганизмами (например, *Akkermansia muciniphila*) и снижению представленности бактерий, ассоциированных с воспалением, что также было отражено в результатах исследований. В этой связи возникло понятие *ключевых видов* (“keystone species”) микробного сообщества, способных за счет своей активности определять состав и функционирование всего сообщества [22]. Другими словами, ключевой вид оказывает свое влияние, основываясь на важных взаимодействиях, которые он имеет в сообществе, а не просто на своем доминировании или высокой численности популяции. Примеры ключевых видов и их метаболическая роль представлены в табл. 3.

Таким образом, становится очевидным, что положительные эффекты пробиотиков могут быть обусловлены их ключевой ролью в микробном сообществе. Повышая представленность ключевого вида, можно модулировать состав и метаболическую активность всего сообщества, тем самым изменяя его влияние на системный метаболизм хозяина.

В то же время ретроспективного анализа или динамического наблюдения за составом микробиоты и метаболическими характеристиками в обозначенных или большинстве других исследований не проводилось, поэтому сложно говорить о длительности и устойчивости наблюдаемых изменений после отмены про-/синбиотического препарата. Следует учитывать, что эффективная коррекция дисбиоза и связанных с ним системных нарушений во многом зависит не только от вида, дозы и длительности приема пробиотика, но и от образа жизни, питания, наличия сопутствующих заболеваний и пр. Тем не менее клинические исследования доказывают, что пробиотические препараты могут рассматриваться в качестве эффективных и безопасных инструментов в арсенале терапевтических средств врача-эндокринолога.

Трансплантация фекальной микробиоты

ТФМ — это подход, используемый для лечения некоторых заболеваний путем реконструкции кишечной флоры, который включает трансплантацию очищенной фекальной жидкости здоровых людей в кишечник больных пациентов [60]. В пилотном исследовании у людей проводили инфузии кишечной микробиоты от худых доноров мужчинам-реципиентам с метаболическим синдромом, после чего изучали состав микробиоты реципиентов и эффекты на метаболизм глюкозы. Через шесть недель после инфузии микробиоты от худых доноров представленность кишечных микробов, продуцирующих бутират, а также чувствительность к инсулину у реципиентов увеличились, что позволило авторам исследования предположить эффективность ТФМ в качестве

Таблица 3. Характеристика некоторых ключевых видов, идентифицированных в кишечной микробиоте человека

Ключевой вид	Метаболическая роль	Примеры заболеваний, ассоциированных с дефицитом микроба	Ссылки на исследования
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Деградирует муцин	Воспалительные заболевания кишечника, ожирение, метаболические заболевания	[52]
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Деградирует сложные углеводы (арабиногалактаны)	Ассоциации с воспалительными заболеваниями кишечника	[53]
<i>Bifidobacterium longum</i>	Деградирует сложные углеводы (олигосахариды человеческого молока)	Дисбиоз, ассоциированный со множеством заболеваний	[54]
<i>Bifidobacterium pseudolongum</i>	Деградирует сложные углеводы	Дисбиоз, ассоциированный со множеством заболеваний	[55]
<i>Christensenella minuta</i>	Стимулирует повышение разнообразия экосистемы; продуцирует ацетат	Ожирение и метаболические заболевания; болезнь Крона	[56]
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Продуцирует бутират	Болезнь Крона; язвенный колит	[57]
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	Продуцирует метан из H ₂ и ацетата	Ожирение; болезнь Крона	[58]
<i>Ruminococcus bromii</i>	Деградирует крахмал; продуцирует бутират	Дисбиоз, ассоциированный со множеством заболеваний	[59]

Таблица 4. Результаты клинических исследований применения трансплантации кишечной микробиоты в качестве основной или адъювантной терапии ожирения, метаболического синдрома и/или сахарного диабета 2 типа, проводимых с 2019-го по 2024 гг.

Характеристика исследования	Результаты исследования	Ссылка на исследование
Двойное слепое исследование с участием 22 пациентов с ожирением без диагноза СД2, неалкогольного стеатогепатита или метаболического синдрома	У пациентов, получивших ТФМ, наблюдались устойчивые сдвиги в микробиомах, связанных с ожирением, в сторону микробиомов донора ($P<0,001$). У пациентов, получавших ТФМ, отмечалось устойчивое снижение уровня таурохолевой кислоты в стуле ($P<0,05$) по сравнению с исходным уровнем; профили желчных кислот стали более близко напоминать профили донора. Не наблюдалось значительных сдвигов в ИМТ ни в одной из групп	[62]
Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, 61 пациент с ожирением и СД2	Сочетание изменения образа жизни и ТФМ привело к увеличению количества <i>Bifidobacterium</i> и <i>Lactobacillus</i> по сравнению с применением только ТФМ ($p<0,05$). В группе наблюдения продемонстрировано снижение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности	[63]
В исследовании в общей сложности 31 пациент с впервые диагностированным СД2 был рандомизирован для лечения метформином, ТФМ или ТФМ в сочетании с метформином	Только ТФМ и ТФМ в сочетании с метформином значительно улучшали клинические показатели НОМА-IR и ИМТ при СД2, помимо уровня глюкозы в крови натощак, постпрандиальной глюкозы в крови и HbA_{1c} , которые также контролировались метформином. Донорская микробиота была эффективно колонизирована при СД2 с несколько более высоким коэффициентом колонизации при ТФМ, чем при ТФМ в сочетании с метформином, что приводило к увеличению микробного разнообразия и изменениям в сообществе по сравнению с исходным уровнем после лечения	[64]

Примечание. СД2 — сахарный диабет 2 типа; ТФМ — трансплантация фекальной микробиоты; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела.

терапевтического подхода для лечения метаболических нарушений [61].

В исследованиях последних лет также было показано, что ТФМ от здоровых доноров больным СД2 или метаболическим синдромом способствует улучшению метаболических показателей, а именно: снижению отклонения уровня глюкозы во время глюкозотолерантного теста; сокращению гипергликемических периодов; нормализации уровня HbA_{1c} ; повышению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (табл. 4). Кроме того, анализ таксономического состава КМ реципиентов после трансплантации показал, что увеличивается представленность пробиотических представителей *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Akkermansia* и *Coriobacterium*, в то время как представленность ЛПС-продуцирующих микробов *Echerichia coli*, *Bacteroides*, *Desulfovibrio*, *Clostridium coccoides*, *Bilophila*, *Lachnospira*, *Odoribacter*, *Sutterella*, *Phascolarctobacterium*, напротив, уменьшается. Примеры клинических исследований по терапевтической эффективности ТФМ представлены в табл. 4.

Однако следует отметить, что несмотря на все положительные стороны использования ТФМ в качестве терапевтического подхода для коррекции метаболических нарушений, с этой процедурой сопряжен ряд проблем и трудностей. Одним из главных «ограничителей» является трудоемкий, дорогой скрининг перед проведением ТФМ, а именно анализ микробиоты реципиента и поиск подходящего донора. Кроме того, для проведения ТФМ есть ряд строгих противопоказаний: наличие аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований, острых осложнений СД, тяжелых желудочно-кишечных заболеваний, инфекций [65]. Следует отметить, что

в большинстве исследований эффект ТФМ был недолгосрочным, при этом во многих исследованиях ретроспективного анализа или динамического наблюдения за составом трансплантированной микробиоты и метаболическими характеристиками пациентов не проводилось вообще. Оценка метаболических показателей осуществлялась только во временных рамках исследования, то есть, как правило, спустя 4–8 недель после ТФМ. При этом выраженные положительные эффекты (улучшение метаболических показателей и коррекция дисбиоза) наблюдались в тех случаях, когда ТФМ сочеталась с изменением образа жизни, приемом гипогликемических препаратов или повторной ТФМ спустя несколько недель [63].

Тем не менее этот подход имеет все шансы на широкое внедрение в клиническую практику как вспомогательный метод лечения СД2 и сопряженных метаболических расстройств. ТФМ позволяет повысить эффективность медикаментозной терапии и облегчить состояние дисбиоза, однако длительность эффектов во многом обусловлена образом жизни и питанием пациента, что безусловно должно учитываться лечащим врачом и пациентом при выборе терапевтической стратегии.

Бариатрическое хирургическое вмешательство

За последние несколько десятилетий количество бариатрических операций во всем мире значительно возросло. Исследования показали, что бариатрическая хирургия способствует устойчивой потере веса и облегчает лечение сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, включая СД2, сердечно-сосудистые, респираторные, репродуктивные, почечные заболевания, нарушения опорно-двигательного аппарата [66]. Попу-

лярность малоинвазивной хирургии и возросшее число квалифицированных хирургов и хирургических центров, которые выполняют бариатрические операции, произвели революцию в этой области хирургии, значительно повысив безопасность бариатрического лечения [67]. В нескольких клинических исследованиях проводилось изучение эффективности бариатрического вмешательства для терапии ожирения и сопутствующего СД2 в ассоциации с изучением изменений состава КМ. Так, Dang и соавт. [68] было проведено проспективное клиническое исследование с участниками, перенесшими желудочное шунтирование по Ру (ЖШ) и рукавную гастрэктомию (РГЭ). Согласно результатам исследования, ЖШ, в отличие от РГЭ, приводило к глубоким изменениям в микробном сообществе с течением времени, которые включали снижение альфа-разнообразия, увеличение представленности *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*, снижение представленности *Firmicutes* и многочисленные изменения на уровне родов. Эти изменения были связаны с уменьшением системного воспаления и значительной потерей веса. Напротив, РГЭ не была связана с изменениями в альфа-разнообразии, а только с небольшим изменением в представленности микробных родов: кластер родов *Firmicutes*, включая *Butyricicoccus*, *Eubacterium ventriosum* и *Monoglobus*, был представлен в меньшей степени у пациентов после РГЭ, что коррелировало со снижением веса, резистентностью к инсулину и уровнем системного воспаления.

В исследовании Lee и соавт. было установлено, что при схожей потере веса и улучшении гликемии после медикаментозной терапии ожирения, регулируемого бандажирования желудка (РБЖ) или ЖШ, наибольшие изменения микробиоты кишечника произошли именно после ЖШ, с увеличением представленности потенциально полезной бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* (период наблюдения — спустя девять месяцев после оперативного вмешательства) [69]. Кроме того, разнообразие микробиоты кишечника имело тенденцию к снижению после РБЖ и повышению после ЖШ и медикаментозной терапии [69]. В проспективном исследовании Hernández-Montoliu и соавт. [70] было показано, что у пациентов с ожирением и СД2, которым проводилось ЖШ, спустя 12 месяцев после операции наблюдалось усиление инкретиновой реакции, снижение проницаемости кишечника и улучшение метаболизма, связанное со специфическим составом микробиоты: представленность видов, принадлежащих к семействам *Streptococcaceae*, *Akkermansiaceae*, *Rikenellaceae*, *Sutterellaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Oscillospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Enterobacterales* и *Fusobacteriaceae*, увеличивалась после вмешательства и положительно коррелировала с площадью под кривой для ГПП-1 и ГПП-2, но отрицательно — с уровнем глюкозы, HbA_{1c}, триглицеридами и маркерами ожирения. *Clostridium perfringens* и *Roseburia* sp. 40_7 вели себя схожим образом. Напротив, представленность некоторых видов, принадлежащих семействам *Lachnospiraceae*, *Erysipelotricaceae* и *Rumnicocaceae*, уменьшилась, а корреляции сменились на противоположные.

В одном из наиболее крупных исследований влияния бариатрического лечения на состав и функционирование КМ в когорте из 100 пациентов с исходным СД2, перенесших ЖШ и наблюдавшихся в течение 5 лет после

операции, было обнаружено, что более тяжелые случаи неразрешенного СД2 были связаны со значительным увеличением представленности класса *Bacteroidia*, включая виды *Phocaeicola dorei*, *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides caecimuris*. Оказалось, что у пациентов, у которых наблюдались значительные метаболические улучшения, не наблюдается такого обогащения *Bacteroidia*, в отличие от пациентов с тяжелым течением СД2. В рамках этого же исследования от 13 пациентов с СД2 с разной степенью тяжести провели трансплантацию фекалий мышам. Через 14 недель после трансплантации у мышей, колонизированных КМ от доноров с тяжелой формой СД2, наблюдалось нарушение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину по сравнению с реципиентами, получившими микробиоту от доноров с легкой формой СД2, при отсутствии каких-либо различий в массе тела и диете [71].

Все эти исследования еще раз подтверждают, что КМ является ключевым фактором долгосрочного улучшения метаболизма глюкозы (или его отсутствия) после бариатрического вмешательства.

Противодиабетические препараты

Во многих исследованиях было показано, что прием метформина — наиболее часто используемого противодиабетического препарата — сопряжен со значимыми изменениями в микробных сообществах кишечника. Интересно, что непереносимость метформина (то есть присутствие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта) также была ассоциирована с определенным составом микробиоты. Как было показано в исследовании Díaz-Perdigones и соавт. [72], ранняя толерантность к метформину характеризовалась более высокой распространенностью *Subdoligranulum*; в то время как *Veillonella* и *Serratia* были более представлены в группе с неудовлетворительной переносимостью метформина. Толерантная группа показала обогащение по *Megamonas* sp., *Megamonas rupellensis* и *Phascolarctobacterium* spp. В другом исследовании прием метформина был ассоциирован со значительным снижением представленности филума *Firmicutes* и соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* [73]. При этом явления абдоминальной боли и регургитации были негативно связаны с представленностью *Parabacteroides* [73].

Несколько исследований было посвящено изучению влияния совместного приема метформина и инкретиновых миметиков (лираглутида) на состав КМ. Например, в исследовании Niu и соавт. [74] было продемонстрировано, что лечение метформином (группа MET) и метформином в комбинации с лираглутидом (группа MET+LRG) приводит к значительным изменениям в микробиоте кишечника по сравнению с профилями пациентов на момент постановки диагноза СД2. Эти изменения значительно различались между группами MET и MET+LRG, что позволяет предположить, что лираглутид оказал аддитивный эффект на состав микробиоты кишечника. Более того, в другом исследовании было показано, что лечение лираглутидом значительно увеличило разнообразие и богатство кишечного бактериального сообщества, а также значительно повышало относительную представленность *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Bacilli*, тогда как лечение метформином значительно повышало

представленность *Fusobacteria* и *Actinobacteria* [75]. Инсулиноterapia и другие антидиабетические препараты также способствовали положительным сдвигам в микробных сообществах больных СД2. Так, было показано, что прием инсулина способствовал увеличению численности *Fusobacterium*, а ингибиторы α -глюкозидазы способствовали повышению представленности *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [76].

В то же время в другом клиническом исследовании было показано, что применение лираглутида или ситаглиптина (ингибитора дипептидилпептидазы-4) на протяжении 12 недель у больных СД2 и ожирением, несмотря на достигнутые положительные клинические эффекты, не повлияло на альфа- или бета-разнообразие и микробный состав КМ [77].

В шестимесячном исследовании, проводившемся на когорте китайских пациентов с впервые диагностированным СД2 и получавших монотерапию акарбозой или вилдаглиптином, было показано, что оба препарата могут вызывать схожие изменения в микробном сообществе кишечника, в частности, увеличение представленности *Bacteroides adolescentis* и снижение представленности нескольких видов, принадлежащих к типу *Bacteroidetes* (*B. caccae* и *B. finegoldii*) [78]. Как было показано исследователями, эти изменения в микробиоте могут способствовать преобразованиям пула желчных кислот хозяина и, следовательно, участвовать в модуляции метаболизма человека.

Напротив, 12-недельная терапия комбинацией дапаглифлозина (селективного ингибитора Na^+ -зависимого глюкозного транспортера SGLT2) и гликлазида (производного сульфонилмочевин) не оказала существенного влияния ни на альфа-разнообразие, ни на состав микробиома кишечника, и после лечения не было обнаружено никаких связей между составом микробиома и другими клиническими параметрами [79].

Еще одной группой препаратов, применяемых для лечения инсулинорезистентности и СД2, являются тиазолидиндионы. Однако клинических исследований их влияния на микробный состав кишечника нам найти не удалось.

Несмотря на некоторые имеющиеся противоречия вышеизложенным результатам исследования, не выявившим значимых изменений в КМ пациентов с предиабетом или СД2 [77, 80], в целом можно говорить о модулирующем влиянии антидиабетических препаратов на состав и функционирование микробиоты.

Противоречивость результатов исследований может быть связана со значительными различиями в когортах больных (количественных, возрастных, популяционных и др.), что, в свою очередь, обуславливает различия в составе и активности КМ, а значит, и разном ответе КМ на действие препаратов. Кроме того, отсутствие эффектов противодиабетических препаратов в основном наблюдалось для лекарственных препаратов, мишенями которых были внекишечные ткани, в то время как препараты, действующие на энтероэндокринную систему (инкретины, ингибиторы ДПП-4), чаще всего обладали модулирующим действием на КМ. Таким образом, есть основания предполагать, что, по крайней мере частично, положительные метаболические эффекты таких препаратов связаны с их влиянием на состав микробного сообщества, которое

в свою очередь участвует в регуляции работы поджелудочной железы и системного метаболизма хозяина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные исследования у человека и на животных доказали значимую роль симбиотических бактерий в регуляции метаболизма, иммунной, нервной и других систем макроорганизма. Особое значение имеет кишечная микробиота, как самое разнообразное и многочисленное микробное сообщество, обладающее множеством функций, таких как участие в переваривании и абсорбции пищевых компонентов, созревании иммунной системы, регуляции гормональной секреции и др. Следует отметить, что разнообразные бактериальные метаболиты являются также сигнальными молекулами, специфично взаимодействующими с рецепторами на клетках хозяина, тем самым вовлекаясь в регуляцию работы клеток хозяина и патогенез многих заболеваний. Ожирение, метаболический синдром и СД2 — группа связанных метаболических нарушений, для которых было показано наличие существенных изменений в композиционном составе и функциональной активности кишечной микробиоты. Общей тенденцией, характерной для таких больных, является состояние дисбиоза, характеризующееся снижением биоразнообразия микробного сообщества и обеднением по пробиотическим ключевым микроорганизмам, что приводит к развитию микробно-индуцированного хронического системного воспаления и может способствовать повышению инсулинорезистентности. Таким образом, персонализированный подход к лечению пациентов с метаболическими заболеваниями с применением комбинации нескольких методов лечения с учетом особенностей микробного состава КМ, возможности ее модуляции, представляет собой новый путь для улучшения терапевтического эффекта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках гранта ИЦМУ №075-15-2022-310 от 20.04.2022.

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

Участие авторов. Заболотнева А.А. — существенный вклад в концепцию, дизайн исследования и анализ данных, написание статьи; Шатова О.П. — существенный вклад в получение и анализ данных, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Агапова Ю.А. — существенный вклад в получение и анализ данных, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Романенко А.С. — существенный вклад в получение и анализ данных, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Румянцев С.А. — существенный вклад в концепцию, дизайн исследования и анализ данных, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Шестопалов А.В. — существенный вклад в концепцию, дизайн исследования и анализ данных, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ursell LK, Haider HJ, Van Treuren W, et al. The Intestinal Metabolome: An Intersection Between Microbiota and Host. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1470-1476. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.001>
- Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0>
- Wang J, Zhu N, Su X, et al. Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells*. 2023;12(5):793. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12050793>
- Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>
- Cani PD, Van Hul M. Gut microbiota in overweight and obesity: crosstalk with adipose tissue. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00867-z>
- Mancin L, Wu GD, Paoli A. Gut microbiota-bile acid-skeletal muscle axis. *Trends Microbiol*. 2023;31(3):254-269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2022.10.003>
- Qiu P, Ishimoto T, Fu L, Zhang J, Zhang Z, Liu Y. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.733992>
- Albhaiji SAM, Bajaj JS, Sanyal AJ. Role of gut microbiota in liver disease. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1152/AJPGI.00118.2019>
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-180. doi: <https://doi.org/10.1038/nature09944>
- Takeuchi T, Kameyama K, Miyauchi E, et al. Fatty acid overproduction by gut commensal microbiota exacerbates obesity. *Cell Metab*. 2023;35(2):361-375.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.12.013>
- Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731>
- Amabebe E, Robert FO, Agbalaah T, Orubu ESF. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr*. 2020;123(10):1127-1137. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114520000380>
- Wang P-X, Deng X-R, Zhang C-H, Yuan H-J. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(7):808-816. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000696>
- Zhou Z, Sun B, Yu D, Zhu C. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834485>
- Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. April 2018;1-18. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>
- Yadav MK, Kumari I, Singh B, Sharma KK, Tiwari SK. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8>
- Yoo J, Kim S. Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders. *Nutrients*. 2016;8(3):173. doi: <https://doi.org/10.3390/nu8030173>
- Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Author Correction: Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):642-642. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0199-6>
- Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020;12(4):1107. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
- Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab*. 2022;57:101351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101351>
- Everard A, Cani PD. Gut microbiota and GLP-1. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9288-6>
- Duan FF, Liu JH, March JC. Engineered commensal bacteria reprogram intestinal cells into glucose-responsive insulin-secreting cells for the treatment of diabetes. *Diabetes*. 2015. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0635>
- Sergeev IN, Aljutaily T, Walton G, Huarte E. Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity. *Nutrients*. 2020;12(1):222. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010222>
- Razmpoosh E, Javadi A, Ejtahed HS, et al. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(1):175-182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.008>
- Pedret A, Valls RM, Calderón-Pérez L, et al. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *Int J Obes*. 2019;43(9):1863-1868. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0220-0>
- Ziegler MC, Garbim Junior EE, Jahnke VS, et al. Impact of probiotic supplementation in a patient with type 2 diabetes on glycemic and lipid profile. *Clin Nutr ESPEN*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.04.002>
- Solito A, Bozzi Cionci N, Calgaro M, et al. Supplementation with *Bifidobacterium breve* BR03 and B632 strains improved insulin sensitivity in children and adolescents with obesity in a cross-over, randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2021;40(7):4585-4594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.002>
- Kassian N, Feizi A, Rostami S, et al. The effects of 6 mo of supplementation with probiotics and synbiotics on gut microbiota in the adults with prediabetes: A double blind randomized clinical trial. *Nutrition*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110854>
- Mo SJ, Lee K, Hong HJ, et al. Effects of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 on Overweight and the Gut Microbiota in Humans: Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14122484>
- Sohn M, Na GY, Chu J, et al. Efficacy and Safety of *Lactobacillus plantarum* K50 on Lipids in Koreans With Obesity: A Randomized, Double-Blind Controlled Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.790046>
- Parastouei K, Saaidipour S, Sepandi M, et al. Effects of synbiotic supplementation on the components of metabolic syndrome in military personnel: a double-blind randomised controlled trial. *BMJ Mil Heal*. 2022;168(5):362-367. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjilitary-2020-001459>
- Hadi A, Sepandi M, Marx W, et al. Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: A randomized clinical trial. *Complement Ther Med*. 2019;47:102216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102216>
- Barthow C, Hood F, Crane J, et al. A randomised controlled trial of a probiotic and a prebiotic examining metabolic and mental health outcomes in adults with pre-diabetes. *BMJ Open*. 2022;12(3):e055214. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055214>
- Narmaki E, Borazjani M, Ataie-Jafari A, et al. The combined effects of probiotics and restricted calorie diet on the anthropometric indices, eating behavior, and hormone levels of obese women with food addiction: a randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2022;25(5):963-975. doi: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1826763>
- Cho YG, Yang YJ, Yoon YS, et al. Effect of MED-02 Containing Two Probiotic Strains, *Limosilactobacillus fermentum* MG4231 and MG4244, on Body Fat Reduction in Overweight or Obese Subjects: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2022;14(17):3583. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14173583>
- Rezazadeh L, Gargari BP, Jafarabadi MA, Alipour B. Effects of probiotic yogurt on glycemic indexes and endothelial dysfunction markers in patients with metabolic syndrome. *Nutrition*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.12.011>
- Ratna Sudha M, Ahire JJ, Jayanthi N, et al. Effect of multi-strain probiotic (UB0316) in weight management in overweight/obese adults: A 12-week double blind, randomised, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2019. doi: <https://doi.org/10.3920/BM2019.0052>

38. Horvath A, Leber B, Feldbacher N, et al. Effects of a multispecies synbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Eur J Nutr.* 2020;59(7):2969-2983. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02135-w>
39. Choi BSY, Brunelle L, Pilon G, et al. Lactocaseibacillus rhamnosus HA-114 improves eating behaviors and mood-related factors in adults with overweight during weight loss: a randomized controlled trial. *Nutr Neurosci.* 2023;26(7):667-679. doi: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2022.2081288>
40. Sohn M, Jung H, Lee WS, et al. Effect of Lactobacillus plantarum LMT1-48 on Body Fat in Overweight Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Metab J.* 2023;47(1):92-103. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0370>
41. Rahimi F, Pasdar Y, Kaviani M, et al. Efficacy of the Synbiotic Supplementation on the Metabolic Factors in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Int J Clin Pract.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/2967977>
42. Laue C, Papazova E, Pannenbeckers A, Schrezenmeir J. Effect of a Probiotic and a Synbiotic on Body Fat Mass, Body Weight and Traits of Metabolic Syndrome in Individuals with Abdominal Overweight: A Human, Double-Blind, Randomised, Controlled Clinical Study. *Nutrients.* 2023;15(13):3039. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15133039>
43. Nasiri G, Bastani A, Haji-Aghamohammadi AA, et al. Effects of probiotic and alpha-lipoic acid supplements, separately or in combination on the anthropometric indicators and maintenance of weight in overweight individuals. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;41:242-248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.12.007>
44. Hasain Z, Raja Ali RA, Ahmad HF, et al. The Roles of Probiotics in the Gut Microbiota Composition and Metabolic Outcomes in Asymptomatic Post-Gestational Diabetes Women: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2022;14(18):3878. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14183878>
45. Kong X-J, Liu K, Zhuang P, et al. The Effects of Limosilactobacillus reuteri LR-99 Supplementation on Body Mass Index, Social Communication, Fine Motor Function, and Gut Microbiome Composition in Individuals with Prader-Willi Syndrome: a Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2021;13(6):1508-1520. doi: <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09800-9>
46. Carlos L, Ramos M, Wagner N, et al. Probiotic supplementation attenuates binge eating and food addiction 1 year after roux-en-y gastric bypass: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo). 2022;35. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-672020210002e1659>
47. Wang H, Ma C, Li Y, et al. Probio-X Relieves Symptoms of Hyperlipidemia by Regulating Patients' Gut Microbiome, Blood Lipid Metabolism, and Lifestyle Habits. Hung YP, ed. *Microbiol Spectr.* 2023;11(3). doi: <https://doi.org/10.1128/spectrum.04440-22>
48. Chen Y, Shen X, Ma T, et al. Adjunctive Probio-X Treatment Enhances the Therapeutic Effect of a Conventional Drug in Managing Type 2 Diabetes Mellitus by Promoting Short-Chain Fatty Acid-Producing Bacteria and Bile Acid Pathways. Gilbert JA, ed. *mSystems.* 2023;8(1). doi: <https://doi.org/10.1128/msystems.01300-22>
49. Khalili L, Alipour B, Asghari Jafar-Abadi M, et al. The Effects of Lactobacillus casei on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Iran Biomed J.* 2019;23(1):68-77. doi: <https://doi.org/10.29252/ibj.23.1.68>
50. Amat-Bou M, Garcia-Ribera S, Climent E, et al. Effects of Bifidobacterium animalis Subsp. lactis (BPL1) Supplementation in Children and Adolescents with Prader-Willi Syndrome: A Randomized Crossover Trial. *Nutrients.* 2020;12(10):3123. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12103123>
51. Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, et al. Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(4):1561-1569. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.009>
52. Cani PD, Depommier C, Derrien M, et al. Author Correction: Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(10):682-682. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00650-6>
53. Gul L, Modos D, Fonseca S, et al. Extracellular vesicles produced by the human commensal gut bacterium Bacteroides thetaiotaomicron affect host immune pathways in a cell-type specific manner that are altered in inflammatory bowel disease. *J Extracell Vesicles.* 2022;11(1). doi: <https://doi.org/10.1002/jev2.12189>
54. Yao S, Zhao Z, Wang W, Liu X. Bifidobacterium Longum: Protection against Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8030297>
55. Song Q, Zhang X, Liu W, et al. Bifidobacterium pseudolongum-generated acetate suppresses non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.005>
56. Ang W-S, Law JW-F, Letchumanan V, et al. A Keystone Gut Bacterium Christensenella minuta—A Potential Biotherapeutic Agent for Obesity and Associated Metabolic Diseases. *Foods.* 2023;12(13):2485. doi: <https://doi.org/10.3390/foods12132485>
57. Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: From microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J.* 2017. doi: <https://doi.org/10.1038/ismej.2016.176>
58. Ghavami SB, Rostami E, Sephay AA, et al. Alterations of the human gut Methanobrevibacter smithii as a biomarker for inflammatory bowel diseases. *Microb Pathog.* 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.01.029>
59. Beghini F, McIver LJ, Blanco-Míguez A, et al. Integrating taxonomic, functional, and strain-level profiling of diverse microbial communities with bioBakery 3. *Elife.* 2021;10. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.65088>
60. Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clin Chim Acta.* 2020;503:90-98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.12.010>
61. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
62. Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, et al. Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.006>
63. Ng SC, Xu Z, Mak JWY, et al. Microbiota engraftment after faecal microbiota transplantation in obese subjects with type 2 diabetes: A 24-week, double-blind, randomised controlled trial. *Gut.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323617>
64. Wu Z, Zhang B, Chen F, et al. Fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance in type 2 diabetes: A randomized, controlled, prospective study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1089991>
65. Ooijevaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, et al. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu Rev Med.* 2019;70(1):335-351. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-111717-122956>
66. Chang S-H, Stoll CRT, Song J, et al. The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery. *JAMA Surg.* 2014;149(3):275. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3654>
67. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults. *JAMA.* 2020;324(9):879. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12567>
68. Dang JT, Mocanu V, Park H, et al. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy induce substantial and persistent changes in microbial communities and metabolic pathways. *Gut Microbes.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2050636>
69. Lee CJ, Florea L, Sears CL, et al. Changes in Gut Microbiome after Bariatric Surgery Versus Medical Weight Loss in a Pilot Randomized Trial. *Obes Surg.* 2019;29(10):3239-3245. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-019-03976-4>
70. Hernández-Montoliu L, Rodríguez-Peña M-M, Puig R, et al. A specific gut microbiota signature is associated with an enhanced GLP-1 and GLP-2 secretion and improved metabolic control in patients with type 2 diabetes after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1181744>
71. Debédat J, Le Roy T, Volland L, et al. The human gut microbiota contributes to type-2 diabetes non-resolution 5-years after Roux-en-Y gastric bypass. *Gut Microbes.* 2022 Dec 31;14(1). doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2050635>

72. Díaz-Perdigones CM, Muñoz-Garach A, Álvarez-Bermúdez MD, et al. Gut microbiota of patients with type 2 diabetes and gastrointestinal intolerance to metformin differs in composition and functionality from tolerant patients. *Biomed Pharmacother.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112448>
73. Nakajima H, Takewaki F, Hashimoto Y, et al. The Effects of Metformin on the Gut Microbiota of Patients with Type 2 Diabetes: A Two-Center, Quasi-Experimental Study. *Life.* 2020;10(9):195. doi: <https://doi.org/10.3390/life10090195>
74. Niu X, Lu P, Huang L, et al. The effect of metformin combined with liraglutide on gut microbiota of Chinese patients with type 2 diabetes. *Int Microbiol.* 2023;27(1):265-276. doi: <https://doi.org/10.1007/s10123-023-00380-y>
75. Ying X, Rongjiong Z, Kahaer M, et al. Therapeutic efficacy of liraglutide versus metformin in modulating the gut microbiota for treating type 2 diabetes mellitus complicated with nonalcoholic fatty liver disease. *Front Microbiol.* 2023;14. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1088187>
76. Zhang F, Wang M, Yang J, et al. Response of gut microbiota in type 2 diabetes to hypoglycemic agents. *Endocrine.* 2019;66(3):485-493. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02041-5>
77. Smits MM, Fluitman KS, Herrema H, et al. Liraglutide and sitagliptin have no effect on intestinal microbiota composition: A 12-week randomized placebo-controlled trial in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2021;47(5):101223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101223>
78. Zhang X, Ren H, Zhao C, et al. Metagenomic analysis reveals crosstalk between gut microbiota and glucose-lowering drugs targeting the gastrointestinal tract in Chinese patients with type 2 diabetes: a 6 month, two-arm randomised trial. *Diabetologia.* 2022;65(10):1613-1626. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05768-5>
79. van Bommel EJM, Herrema H, Davids M, et al. Effects of 12-week treatment with dapagliflozin and gliclazide on faecal microbiome: Results of a double-blind randomized trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.11.005>
80. Estrella MLY, Daniel NR, Armando EHD, et al. Effect of metformin and metformin/liraglutide on gut microbiota in patients with prediabetes. *Sci Rep.* 2024;14(1):9678. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60081-y>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Заболотнева Анастасия Александровна**, к.б.н., доцент, ст.н.с. [**Anastasia A. Zabolotneva**, PhD in Biology, Associate Professor, senior researcher]; адрес: Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova street, 117513 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5389-7833>; Scopus Author ID: 36612706700; eLibrary SPIN: 7016-4450; e-mail: azabolotneva@gmail.com

Шатова Ольга Петровна, к.м.н., доцент [Olga P. Shatova, PhD, Associate Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4265-1293>; eLibrary SPIN: 5670-0793; e-mail: shatova.op@gmail.com

Агапова Юлия Андреевна, студент [Julia A. Agapova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1739-5545>;

e-mail: juagape@yandex.ru

Романенко Александр Сергеевич, студент [Alexander S. Romanenko, student];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6349-6566>; e-mail: dev1ton@mail.ru

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Sergey A. Roumiantsev, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7418-0222>; eLibrary SPIN: 1433-2016; e-mail: rumyantsev.sergey@endocrincentr.ru

Шестопалов Александр Вячеславович, д.м.н., профессор [Aleksandr V. Shestopalov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1428-7706>; Scopus Author ID: 57195032259; eLibrary SPIN: 3730-9726;

e-mail: al-shest@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Заболотнева А.А., Шатова О.П., Агапова Ю.А., Романенко А.С., Румянцев С.А., Шестопалов А.В. Терапевтический успех применения различных способов модуляции кишечной микробиоты в лечении ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 598-610. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13196>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zabolotneva AA, Shatova OP, Agapova JA, Romanenko AS, Roumiantsev SA, Shestopalov AV. The therapeutic success of approaches to the gastrointestinal microbiome modulation in the treatment of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2024;27(6):598-610. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13196>