

Изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа

О.А. Мыринова[✉], myrinova_o_a@staff.sechenov.ru, А.А. Тульский, А.О. Щетинина, Н.С. Мартиросян, И.А. Кузина, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова, Э.А. Эльмурзаева, Н.А. Петунина

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Предиабет является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД2), а также его осложнений. Распространенность предиабета и сахарного диабета резко возросла в последние десятилетия. Известно, что нерациональное питание и малоподвижный образ жизни способствуют возникновению СД2. Однако в последнее время все больше внимания уделяется роли кишечной микробиоты в патогенезе и прогрессировании нарушений углеводного обмена. Микробиота кишечника играет ключевую роль в обмене веществ, иммуномодуляции и общем состоянии здоровья человека, а изменения в составе кишечной микробиоты связаны со многими заболеваниями, включая нарушение уровня глюкозы натощак, нарушение толерантности к глюкозе, повышенную резистентность к инсулину и хроническое вялотекущее воспаление. Цель данного обзора – рассмотреть изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с предиабетом и СД2, его влияние на метаболизм. Также в обзоре будет освещена роль таких факторов, как диета и физические упражнения, прием метформина, препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), пробиотиков и синбиотиков в изменении состава кишечной микробиоты. Ряд исследований подтверждает, что структурные и функциональные изменения микробиоты кишечника присутствуют не только при СД2, но и при предиабете. Эти данные свидетельствуют о том, что микробиота кишечника может стать мишенью для новых подходов в профилактике развития СД 2 типа. Модуляция микробиоты кишечника с помощью пробиотиков, синбиотиков может иметь положительный эффект при лечении СД2 и связанных с ним осложнений, однако необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: кишечная микробиота, сахарный диабет 2-го типа, предиабет, короткоцепочечные жирные кислоты, метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, пробиотики

Для цитирования: Мыринова ОА, Тульский АА, Щетинина АО, Мартиросян НС, Кузина ИА, Гончарова ЕВ, Тельнова МЭ, Эльмурзаева ЭА, Петунина НА. Изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2025;19(6):48–59. <https://doi.org/10.21518/ms2025-032>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alteration of gut microbiota composition in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus

Olga A. Myrinova[✉], myrinova_o_a@staff.sechenov.ru, Andrey A. Tulsy, Anna O. Shchetinina, Narine S. Martirosian, Irina A. Kuzina, Ekaterina V. Goncharova, Milena E. Telnova, Elmira A. Elmurzaeva, Nina A. Petunina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Prediabetes is a risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its complications. The prediabetes and diabetes mellitus prevalence has increased dramatically in recent decades. It is known that unhealthy diet and sedentary lifestyle promote the T2DM occurrence. However, more and more attention has been paid to the role of gut microbiota in the carbohydrate metabolism disorders pathogenesis and progression recently. The gut microbiota plays a key role in metabolism, immunomodulation and overall human health. Changes in the gut microbiota composition are associated with many diseases, including impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, increased insulin resistance and chronic low-grade inflammation. The review purpose is to consider the gut microbiota composition changes in patients with prediabetes and T2DM and its effect on metabolism. The review will also highlight the role of factors such as diet, exercise, taking metformin, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA), probiotics, and synbiotics in changing the gut microbiota composition. Several studies confirm that structural and functional changes in the intestinal microbiota are present not only in T2DM, but also in prediabetes. These data suggest that the gut microbiota may be a target for new approaches to prevent the T2DM development. Modulation of gut microbiota with probiotics, synbiotics may have positive effects in the treatment of T2DM and related complications, but more studies are needed.

Keywords: gut microbiota, type 2 diabetes, prediabetes, short-chain fatty acids, metformin, Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, probiotics

For citation: Myrinova OA, Tulsy AA, Shchetinina AO, Martirosian NS, Kuzina IA, Goncharova EV, Telnova ME, Elmurzaeva EA, Petunina NA. Alteration of gut microbiota composition in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(6):48–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-032>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Преиабет – это раннее нарушение углеводного обмена, характеризующееся повышенным уровнем глюкозы в крови, проявляющееся нарушенной гликемией натощак или нарушенной толерантностью к глюкозе. Преиабет является фактором риска развития СД2, а также его осложнений. Распространенность преиабета и сахарного диабета резко возросла в последние десятилетия. По данным Международной диабетической федерации, в 2021 г. у 537 млн человек был установлен диагноз «сахарный диабет», и это число, по прогнозам, достигнет 643 млн к 2030 г. и 783 млн к 2045 г. Кроме того, 541 млн человек в 2021 г. имели нарушенную толерантность к глюкозе. Сахарный диабет 2-го типа составляет подавляющее большинство (более 90%) случаев диабета во всем мире¹.

Известно, что нерациональное питание и малоподвижный образ жизни способствуют возникновению СД2. Однако в последнее время все больше внимания уделяется роли кишечной микробиоты в патогенезе и прогрессировании нарушений углеводного обмена [1]. Значительное количество опубликованных исследований описывает новые взаимосвязи между метаболическими нарушениями и микрофлорой кишечника. Микробиота кишечника играет ключевую роль в обмене веществ, иммуномодуляции и общем состоянии здоровья человека, а изменения в составе кишечной микробиоты связаны со многими заболеваниями, включая нарушение уровня глюкозы натощак, нарушение толерантности к глюкозе, повышенную резистентность к инсулину и хроническое вялотекущее воспаление [2–4].

Цель данного обзора – рассмотреть изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с преиабетом и СД2, его влияние на метаболизм. Также в обзоре будет освещена роль таких факторов, как диета и физические упражнения, прием метформина, препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), пробиотиков и синбиотиков в изменении состава кишечной микробиоты. Эти данные помогут понять новые способы предупреждения прогрессирования от преиабета к СД2, что позволит снизить заболеваемость СД2 и риск развития сопутствующих микрососудистых и макрососудистых осложнений.

СОСТАВ И ФУНКЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Микробиота кишечника состоит из нескольких видов микроорганизмов, включая бактерии, дрожжи, грибы и вирусы. Таксономически бактерии классифицируются по типам, классам, порядкам, семействам, родам и видам. Доминирующими типами микробов кишечника являются *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*, причем два типа *Firmicutes* и *Bacteroidetes* составляют 90% микробиоты кишечника. Тип *Firmicutes* состоит из более чем 200 различных родов, таких как *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* и *Ruminococcus*. Род *Clostridium* составляет

95% типа *Firmicutes*. В составе типа *Bacteroidetes* преобладают роды *Bacteroides* и *Prevotella*. Тип *Actinobacteria* менее распространен и в основном представлен родом *Bifidobacterium* [5].

Существуют значительные межличностные различия в составе микробиоты кишечника у людей, что связано с такими факторами, как этническая принадлежность, генетика, окружающая среда, географические и климатические условия, возможные основные заболевания, образ жизни и пищевые привычки.

Функциональные эффекты кишечной микробиоты на организм не ограничиваются только кишечником, она также системно влияет на различные физиологические и метаболические процессы в организме человека. Данные эффекты обусловлены образованием метаболитов кишечной микробиоты в процессе ее жизнедеятельности, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), вторичные желчные кислоты и индолы. КЦЖК являются основным метаболитом микробиоты кишечника и образуются в результате анаэробной ферментации пищевых волокон в желудочно-кишечном тракте. Они играют важную роль в многочисленных молекулярно-биологических процессах. КЦЖК влияют на углеводный и липидный обмен, перистальтику, барьерную функцию кишечника и иммунитет [6].

Наиболее распространенными КЦЖК являются ацетат, пропионат и бутират, концентрация которых в кишечнике в молярном соотношении составляет примерно 3:1:1. КЦЖК представляют собой монокарбоновые кислоты с длиной 1–5 углеродных цепей [7].

После синтеза КЦЖК поступают в колоноциты через монокарбоксилатные переносчики [7]. Так как бутират является основным источником энергии для колоноцитов, он практически не всасывается в кровь, а действует локально на уровне кишечника, тогда как другие абсорбированные КЦЖК попадают в воротную вену. Пропионат метаболизируется в печени и, таким образом, присутствует в низкой концентрации в периферическом кровотоке, в результате чего ацетат является наиболее распространенной КЦЖК в периферическом кровообращении [8].

Ацетат производится большинством кишечных бактерий, например *Akkermansia muciniphila*, видами *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Ruminococcus* [8, 9]. Наиболее высокая концентрация ацетата в проксимальном отделе толстой кишки, где он подвергается абсорбции эпителиальными клетками кишечника. В крови ацетат существует в виде свободной кислоты, которая метаболизируется в основном в печени, головном мозге, сердце и мышцах. Ацетат оказывает широкий спектр воздействия на ткани и органы. Он поддерживает энергетический баланс и метаболический гомеостаз, воздействуя на липидный и углеводный обмен, контролирует массу тела и чувствительность к инсулину, предотвращает окисление и митохондриальный стресс, влияет на иммунитет [6]. Ацетат способен подавлять липолиз адипоцитов, тем самым уменьшая приток свободных жирных кислот в печень, предотвращая развитие неалкогольной жировой болезни печени и нарушений углеводного обмена. Было показано, что уровень ацетата в плазме обратно пропорционален

¹ International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org>.

уровню инсулина. Механизм, объясняющий этот эффект, включает улучшение инсулинового ответа β -клетками поджелудочной железы. Ацетат также стимулирует секрецию лептина в адипоцитах. Лептин является важным гормоном жировой ткани, который регулирует энергетические процессы организма [10].

Firmicutes, такие как *Clostridium clusters IV* и *XIVa*, и *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae* участвуют в синтезе бутирата [8]. Бутират считается важным субстратом для обеспечения оптимального функционирования эпителия толстой кишки. Он является основным источником энергии, используемым колоноцитами, усиливает барьерную функцию кишечника, снижая проницаемость кишечной стенки. Также бутират снижает выработку провоспалительных цитокинов [10]. Повышенная проницаемость стенки кишечника связана с транслокацией бактерий или бактериальных липополисахаридов (ЛПС), которые запускают каскад иммунных процессов, приводящих к развитию хронического вялотекущего воспаления. Показано, что бутират уменьшает транслокацию ЛПС, что способствует предотвращению воспаления [10]. Бутират также запускает кишечный глюконеогенез, активируя экспрессию гена кишечного глюконеогенеза в энтероцитах, тем самым влияя на углеводный обмен [11].

Пропионат синтезируется *Bacteroidetes* и *Negativicutes*, такими как *Akkermansia muciniphila* и *Roseburia inulinivorans*. Пропионат оказывает влияние на липидный обмен. Он ингибирует всасывание холестерина в кишечнике, синтез холестерина в печени и адипогенез в гепатоцитах [6]. Пропионат, как и ацетат, играет роль в углеводном обмене, оказывая влияние на аппетит и выработку инсулина, увеличивая секрецию пептида YY (PYY) и глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) L-клетками кишечника [12, 13]. КЦЖК стимулируют секрецию ГПП-1 через активацию связанных с G-белком рецепторов свободных жирных кислот GPR43, которые в большом количестве экспрессируются на энтероэндокринных L-клетках [14].

СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ПРЕДИАБЕТЕ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Ряд ранее проведенных исследований подтверждает наличие различий в составе кишечного микробиома у пациентов с предиабетом и СД2 по сравнению с людьми, не имеющими нарушений углеводного обмена.

Так, H. Wu et al. провели популяционное поперечное исследование среди шведского населения ($n = 1\,495$) для определения изменения состава и функции микробиоты кишечника у людей с предиабетом и СД2, не получавших ранее сахароснижающей терапии. Пациенты были разделены на группы по гликемическому статусу. Ученые определили, что общий состав кишечной микробиоты был изменен в группах с нарушенной толерантностью к глюкозе, в группах с сочетанием нарушенной толерантности к глюкозе и нарушенной гликемией натощак и в группе СД2, но не в группах с нарушенной гликемией натощак. Кроме того, численность бактерий, продуцирующих бутират (*Faecalibacterium*, *Clostridium spp.*, *Intestinimonas*

butyriciproducens, *Alistipes obesi*, *Coprococcus eutactus*, *Flavonifractor plautii*, бактерия *Clostridiales*), была снижена как в группах с предиабетом, так и в группах с СД2 [3].

X. Zhang проанализировал изменения микробиоты кишечника у 121 пациента, которые были разделены на 3 группы в зависимости от степени нарушения углеводного обмена: нормальная толерантность к глюкозе ($n = 44$), предиабет ($n = 64$) или впервые диагностированный СД2 ($n = 13$). В результате был обнаружен дисбактериоз, связанный с нарушением углеводного обмена. Бактерии, продуцирующие бутират (*Akkermansia muciniphila* и *Faecalibacterium prausnitzii* L2-6), были обнаружены в большем количестве в группе с нормальной толерантностью к глюкозе, чем в группе предиабета. На уровне рода численность *Bacteroides* в группе СД2 была в 2 раза меньше. X. Zhang также обнаружил, что *Verrucomicrobiae* может быть потенциальным маркером СД2, поскольку его численность была значительно ниже как в группе предиабета, так и в группе СД2 [15].

Z. Zhang также проанализировал различия в составе кишечного микробиома у пациентов с предиабетом ($n = 60$), СД2 ($n = 60$) и контрольной группы без диабета ($n = 60$) и обнаружил, что *Proteobacteria* и *Escherichia/Shigella* чаще встречались у пациентов с предиабетом и СД2 по сравнению с контрольной группой. Наружная мембрана этих бактерий содержит липополисахарид (ЛПС), приводящий к метаболической эндотоксемии, оксидативному стрессу и инсулинорезистентности. Также авторы выявили более высокую численность грамотрицательной бактерии *Haemophilus* у пациентов с предиабетом по сравнению со здоровыми людьми. В группе СД2 был выявлен более высокий уровень *Prevotella*. Кроме того, это исследование показало, что количество бактерий семейства *Negativicutes*, принадлежащее к типу *Firmicutes* и *Megasphaera*, было увеличено как в группе с предиабетом, так и в группе СД2 [16].

Для изучения состава кишечной микробиоты в сочетании с особенностями питания у пациентов из Москвы и Московской области с различной толерантностью к глюкозе Л. Егшатын и соавт. проанализировали 92 пациента: с нормальной толерантностью к глюкозе ($n = 48$), предиабетом ($n = 24$) и СД2 ($n = 20$). Метагеномный анализ проводили путем секвенирования гена 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК). Исследователи обнаружили, что представленность родов *Blautia* и *Serratia* у пациентов с предиабетом была выше, чем у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе, и даже выше при СД2. Численность рода *Blautia* была высокой у пациентов с предиабетом даже при употреблении меньшего количества углеводов и жиров по сравнению со здоровыми людьми. Бактерии рода *Blautia*, особенно *Blautia coccoides*, способны стимулировать выработку фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и цитокинов. Снижение численности типа *Verrucomicrobia* было связано с нарушением толерантности к глюкозе у пациентов. Известно, что бактерии *Akkermansia muciniphila* (*Verrucomicrobia*) оказывают влияние на активность L-клеток кишечника, секретирующих глюкагоноподобный пептид 1 [17]. *A. muciniphila*

колонирует слой слизи кишечника и обладает способностью продуцировать ацетат и пропионат в результате деградации муцина слизи. КЦЖК производятся внутри слоя слизи, рядом с эпителиальными клетками, и поэтому легче усваиваются организмом [18].

С. Diener представил данные о группе из 405 мексиканцев с различными вариантами нарушений углеводного обмена, ранее не получавших лечения, и контрольной группе из 25 человек с ранее диагностированным СД2, получающих лечение метформином. На основании перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) пациенты были разделены на группы с нормальным метаболизмом глюкозы, нарушением толерантности к глюкозе, нарушением уровня глюкозы натощак в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе и СД2. Исследователи обнаружили, что *Escherichia* и *Veillonella* связаны с нарушением углеводного обмена, их численность увеличивается по мере прогрессирования от нормального уровня глюкозы до СД2. И наоборот, численность *Blautia* и *Anaerostipes* снижалась по мере прогрессирования заболевания. Вид *Anaerostipes hadrus* является продуцентом бутирата. Также было показано, что *Blautia* и *Anaerostipes* не только уменьшаются по мере прогрессирования заболевания, но и связаны с улучшением функции β -клеток и эффективностью действия инсулина [19].

В исследовании «случай-контроль» К. Allin проанализировал микробиоту кишечника 134 взрослых датчан с предиабетом, избыточным весом, резистентностью к инсулину, дислипидемией и вялотекущим воспалением по сравнению со 134 людьми соответствующего возраста и пола с нормальными показателями углеводного обмена. На уровне рода численность *Clostridium* была снижена, тогда как численность *Dorea*, *Ruminococcus*, *Sutterella* и *Streptococcus* была увеличена у пациентов с предиабетом. Представители рода *Clostridium* (отряд *Clostridiales*) и *Akkermansia muciniphila* отличались более низкой численностью среди пациентов с предиабетом. Затем Allin исследовал связь между микробными изменениями и клиническими биомаркерами. Численность *Clostridium* отрицательно коррелировала с уровнями глюкозы, инсулина, С-пептида и высокочувствительного С-реактивного белка в плазме натощак, а также с индексом инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), индексом массы тела (ИМТ) и окружностью талии (ОТ). В соответствии с повышенной распространенностью среди лиц с предиабетом численность *Ruminococcus* положительно коррелировала с уровнями глюкозы и С-пептида в плазме натощак, а также HOMA-IR, гликированного гемоглобина (HbA1c), ИМТ и ОТ, тогда как численность *Dorea* положительно коррелировала с уровнем глюкозы в плазме натощак и С-пептидом, а также ИМТ и ОТ. Авторы отметили, что полученные результаты в очередной раз подтверждают, что люди с предиабетом имеют aberrantную микробиоту кишечника. Полученные результаты сопоставимы с наблюдениями при хронических заболеваниях, характеризующихся вялотекущим воспалением [20].

L. Wang изучил характеристики микробиоты кишечника у людей с нормогликемией, у которых впоследствии

развился СД2. В исследование вошли 1 915 участников. В общей сложности 520 участников имели нормальные показатели глюкозы на исходном уровне. В течение четырехлетнего периода наблюдения у 58 участников развился СД2, а у 71 участника – предиабет. У 30 пациентов с СД2 и 33 пациентов с предиабетом был изучен состав кишечной микробиоты путем метагеномного секвенирования. Wang обнаружил, что кишечная микробиота у пациентов из групп СД2 и предиабета отличается от соответствующей контрольной группы. Было выявлено снижение численности *Bifidobacterium longum*, *Coprobacillus unclassified* и *Veillonella dispar*, а также увеличение численности *Roseburia hominis*, *Porphyromonas bennonis* и *Paraprevotella* в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Хотя эти изменения не наблюдались в группе предиабета, численность *Klebsiella oxytoca* была значительно ниже в группе предиабета. Численность *Bifidobacterium longum* отрицательно коррелировала с последующим уровнем глюкозы в крови. Авторы отмечают, что эти изменения могут стать многообещающим предиктором диабета в будущем [21].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ

Метформин

Метформин является распространенным гипогликемическим препаратом класса бигуанидов и, как известно, подавляет выработку глюкозы печенью, снижает инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани. В последние годы растет интерес к потенциальному влиянию метформина на микробиоту кишечника. Клинические исследования показывают, что метформин изменяет состав и функцию кишечной микробиоты, и эти изменения могут быть полезны для метаболического здоровья.

В ходе двойного слепого исследования Н. Wu et al. рандомизировали людей с недавно диагностированным СД2, не получавших ранее лечения, на прием плацебо или метформина в течение 4 мес. и выявили, что метформин оказывает сильное влияние на микробиом кишечника. Эти результаты были подтверждены в подгруппе плацебо, которая перешла на метформин через 6 мес. после начала исследования. На уровне родов было выявлено увеличение числа *Escherichia* и уменьшение количества *Intestinibacter* в группе, получавшей метформин. В соответствии с этим наблюдением анализ *in vitro* показал, что метформин непосредственно способствовал росту *A. muciniphila*, но не *E. coli* в чистых культурах. Таким образом, влияние метформина на численность *Escherichia spp.*, скорее всего, не прямое и, возможно, является результатом изменения межбактериальных взаимодействий или других физиологических и/или экологических изменений в кишечнике при лечении метформином. Также наблюдалось увеличение количества *Bifidobacterium*, вызванное метформином. *B. adolescentis*, как было показано ранее, повышает чувствительность к инсулину. Н. Wu также наблюдал отрицательную корреляцию между численностью *B. adolescentis* и уровнем HbA1c, что позволило предположить, что увеличение роста этого вида бактерий может потенциально способствовать гипогликемическому

эффекту метформина. В ходе целенаправленного анализа метагеномных данных было обнаружено увеличение численности *A. muciniphila* у людей, принимавших метформин в течение 4 мес. Однако не было выявлено корреляции между уровнем HbA1c и *A. muciniphila*. Также авторы сообщают о значительном увеличении концентрации пропионата и бутирата в кале в группе метформина по сравнению с группой плацебо [22].

Полученные результаты согласуются с данными кросс-секционного исследования, в котором K. Forslund, предполагая микробное опосредование некоторых терапевтических эффектов метформина, сравнил состав кишечной микробиоты у людей, получавших терапию метформином с СД2 (n = 93), и людей, не получавших метформин (n = 106). Исследование показало значительное увеличение количества *Escherichia spp.* и снижение численности *Intestinibacter*. В то же время авторы обнаружили, что метформин может восстановить изменения кишечной микробиоты, связанные с СД2, поскольку несколько родов микроорганизмов кишечника по численности оказались более близки к уровню у пациентов контрольной группы без диабета, в частности *Subdoligranulum* и в некоторой степени *Akkermansia*. Что касается влияния микробиоты на регуляцию уровня глюкозы, функциональные анализы продемонстрировали увеличенный потенциал производства бутирата и пропионата у лиц, получавших метформин [11].

J. De la Cuesta-Zuluaga et al. проанализировали численность и состав кишечной микробиоты у 112 участников. В исследование были включены 28 пациентов с диагнозом «сахарный диабет» (14 из которых принимали метформин) и 84 участника без диабета. Исследователи наблюдали изменения кишечной при применении метформина. По сравнению с участниками без диабета пациенты с сахарным диабетом, принимавшие метформин, имели более высокую относительную численность *Akkermansia muciniphila*, а также численность кишечных бактерий, известных продукцией КЦЖК, включая *Butyrivibrio* (*Firmicutes/Lachnospiraceae*), *Bifidobacterium bifidum* (*Actinobacteria/Bifidobacteriaceae*), *Megasphaera* (*Firmicutes/Veillonellaceae*) и оперативную таксономическую единицу *Prevotella* (*Bacteroidetes/Prevotellaceae*). Напротив, по сравнению с участниками без диабета пациенты с сахарным диабетом, не принимавшие метформин, имели более высокую относительную численность *Clostridiaceae O2d06* (*Firmicutes/Clostridiaceae*) и *Prevotella* (*Bacteroidetes/Prevotellaceae*) и более низкую численность *Enterococcus casseliflavus* (*Firmicutes/Enterococcaceae*). Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что метформин изменяет состав микробиоты кишечника за счет увеличения численности *A. muciniphila*, а также некоторых бактерий, продуцирующих КЦЖК [23].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1)

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) относятся к лекарственным препаратам, механизм действия которых реализуется через воздействие на инкретиновую систему, включая глюкозозависимую

стимуляцию секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью, замедление опорожнения желудка и, как следствие, снижение массы тела. Поэтому данная группа препаратов эффективна при лечении людей с СД2 и ожирением. Влияние арГПП-1 на микробиоту кишечника изучалось в клинических исследованиях у пациентов с СД2.

Z. Wang сравнил влияние метформина (n = 18 субъектов) и лираглутида (арГПП-1) (n = 19) на микробиом кишечника у пациентов с СД2 в течение 42 дней путем секвенирования 16S рРНК. У пациентов, которые долгое время страдали сахарным диабетом, наблюдалось значительное снижение уровня бактерий рода *Akkermansia*, тогда как у пациентов, получавших арГПП-1 лираглутид, численность *Akkermansia* была больше, чем у тех, кто получал метформин. Относительная численность *Bacteroides* также была значимо связана с продолжительностью диабета [24].

X. Ying проанализировал и сравнил структуру и функцию кишечного микробиома между 30 пациентами с СД2 и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) до и после лечения (12 нед.) двумя препаратами (метформин или лираглутид, n = 15) и здоровыми людьми (n = 15). Лечение лираглутидом значительно увеличило разнообразие кишечного микробиома, а также относительную численность *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Bacilli*, тогда как лечение метформином значительно увеличило относительную численность *Fusobacteria* и *Actinobacteria*. Более того, были исследованы клинические показатели, связанные с функцией β-клеток поджелудочной железы (глюкоза плазмы натощак, инсулин натощак, HbA1c и HOMA-IR) и воспалением (ФНО-α, интерлейкин-6 и адипонектин). Анализ корреляции между доминирующими родами и клиническими показателями выявил, что корреляция между бактериальным сообществом и функцией островковых β-клеток была сильнее после лечения лираглутидом, тогда как корреляция между бактериальным сообществом и факторами, связанными с воспалением, была сильнее после лечения метформином [25].

Многие исследования показали, что инкретиновый эффект снижается при ожирении, нарушении толерантности к глюкозе и СД2. Однако иногда пациентам необходимо прекратить лечение арГПП-1 из-за недостаточной эффективности. Этот феномен представляет собой состояние резистентности к ГПП-1. Это состояние может быть вызвано дисбактериозом кишечной микробиоты. В исследовании на людях было показано, что разные составы кишечной микробиоты по-разному реагируют на арГПП-1 [14].

Микробиота кишечника была исследована у группы пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем и риском сердечно-сосудистых заболеваний, таким образом, участники исследования рассматривались как группа пациентов, которым показана терапия арГПП-1. Тем не менее гликемический ответ на лечение был неоднородным. Пациенты с СД2, получавшие лечение арГПП-1 (лираглутид или дулаглутид) в течение 12 нед., были разделены на ответивших (n = 34) и не ответивших

на лечение ($n = 18$) в зависимости от коэффициента снижения HbA1c через 12 нед. терапии. По сравнению с исходными значениями HbA1c и ИМТ были снижены у ответивших на лечение, тогда как у не ответивших на лечение эти показатели не были изменены. Состав микробиоты также различался между группами. *Bacteroides dorei* и *Roseburia inulinivorans*, бактерии, обладающие иммуномодулирующим действием, наряду с *Lachnoclostridium sp.* и *Butyricoccus sp.*, положительно коррелировали со снижением гликемии. *Prevotella copri*, бактерия, ассоциированная с инсулинорезистентностью, вместе с *Ruminococcaceae sp.*, *Bacteroidales sp.*, *Eubacterium coprostanoligenes sp.*, *Dialister succinatiphilus*, *Alistipes obesi*, *Mitsuokella spp.*, *Butyricimonas virosa*, *Moryella sp.* и *Lactobacillus mucosae* продемонстрировали отрицательную корреляцию. Авторы пришли к выводу, что отсутствие ответа на арГПП-1 с более низкой относительной численностью *Bacteroides* может свидетельствовать о микробном дисбиозе. Повышенная относительная численность *Bacteroides dorei* и *Roseburia inulinivorans* может указывать на более низкий воспалительный статус у ответивших на терапию. Ферментация неперевариваемых полисахаридов *Roseburia* может усиливать секрецию эндогенного ГПП-1, что способствует инкретиновому эффекту, и у ответивших на него людей может возникнуть благоприятная среда для действия ГПП-1. И наоборот, *Prevotella copri*, *Butyricimonas virosa*, *Mitsuokella*, *Dialister*, *Alistipes* или *Moryella* могут указывать на хроническое вялотекущее воспаление у пациентов, не ответивших на лечение. Таким образом, характеристики кишечной микробиоты могут являться предиктором эффективности арГПП-1 [26].

Другим лекарственным препаратом группы арГПП-1, зарегистрированным для терапии ожирения, является семаглутид. В обновленных клинических рекомендациях по лечению ожирения у взрослых 2024 г. семаглутид также рекомендован в качестве одного из возможных методов медикаментозной терапии.

В рандомизированных клинических исследованиях было показано, что семаглутид по сравнению с лираглутидом оказывает более выраженный эффект в отношении снижения массы тела и улучшения показателей углеводного обмена. В исследовании SUSTAIN 10 сравнивалась эффективность семаглутида в дозировке 1,0 мг 1 раз в неделю и лираглутида в дозировке 1,2 мг 1 раз в день. Семаглутид превосходил лираглутид в снижении уровня HbA1c и массы тела. Уровень HbA1c снизился на 1,7% при применении семаглутида и на 1,0% при применении лираглутида. Масса тела снизилась на 5,8 кг при применении семаглутида и на 1,9 кг при применении лираглутида [27].

D. Rubino et al. провели рандомизированное исследование STEP 8, в котором оценили влияние введения семаглутида 2,4 мг 1 раз в неделю по сравнению с введением лираглутида 3,0 мг 1 раз в день на потерю веса у взрослых с избыточным весом или ожирением, не страдающих диабетом. Еженедельное подкожное введение семаглутида привело к значительно большей потере веса на 68-й нед. по сравнению с однократным ежедневным подкожным введением лираглутида. Среднее снижение веса

от исходного уровня составило -15,8% при приеме семаглутида против -6,4% при приеме лираглутида [28].

В РФ доступны отечественные препараты из группы арГПП-1 с МНН лираглутид (Энлигриня®) и семаглутид (Велгия® и Квинсента®), имеющие биоэквивалентный состав с оригинальными молекулами и полученные с помощью химического синтеза. Этот метод обеспечивает ряд преимуществ относительно лекарственного препарата, произведенного биотехнологическим путем. Химический синтез позволяет получить продукт высокой чистоты за счет исключения случайной замены аминокислот, характерной для жизнедеятельности микроорганизмов. Это гарантирует отсутствие любых примесей клеток-продуцентов, таких как белки, ферменты и фрагменты ДНК и РНК, что повышает безопасность продукта и снижает риск возможной иммуногенности, уменьшая вероятность неэффективной терапии [29, 30].

Однако в настоящее время не проводились клинические исследования, изучающие влияние семаглутида на микробиоту кишечника у пациентов с СД2 и ожирением. Поэтому требуется проведение дополнительных исследований, направленных на изучение механизмов взаимодействия семаглутида и микробиома кишечника, чтобы выяснить, как и в какой степени эффекты семаглутида по контролю веса и показателей углеводного обмена зависят от модуляции микробиоты кишечника.

Диета

На микробиоту кишечника человека влияют различные факторы, среди которых очень важным является питание. Пищевые волокна, неперевариваемые ферментами человека, служат субстратами для кишечного микробного метаболизма.

Западная диета представляет собой глобальную проблему и способствует развитию ожирения, СД2, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и др. [31]. Употребление красного мяса, насыщенных жиров, сахара и в целом обработанных пищевых продуктов, а также низкое содержание клетчатки являются основными чертами западной диеты. Этот тип диеты приводит к снижению количества некоторых видов бактерий, таких как *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, видов *Roseburia*, *Eubacterium* и кластеров *Clostridium XIVa* и *IV*, вследствие чего снижается выработка метаболитов микробиоты в кишечнике человека [32].

Чтобы изучить влияние различных видов пищевых жиров на микробиоту кишечника человека, F. Fava et al. провел исследование, в котором участники придерживались диеты с различным количеством и типом пищевых жиров и углеводов. Авторы отметили, что соблюдение диеты с низким содержанием жиров привело к увеличению количества *Bifidobacterium* в фекалиях с сопутствующим снижением уровня глюкозы натощак и общего холестерина по сравнению с исходным уровнем. С другой стороны, диета с высоким содержанием насыщенных жиров способствовала увеличению относительной численности *Faecalibacterium prausnitzii*. В группе участников с высоким уровнем употребления мононенасыщенных жиров

не наблюдалось изменений в относительной численности каких-либо бактерий, но в целом наблюдалось снижение общей бактериальной нагрузки, уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме. Диета с высоким содержанием углеводов способствовала увеличению количества фекальных *Bacteroides*, что прямо и значимо коррелировало с умеренным снижением массы тела, ОТ и ИМТ. Таким образом, снижение жиров и увеличение углеводов в рационе привело к повышению численности *Bacteroides* и *Bifidobacterium spp.* – групп бактерий, которые ассоциированы со снижением факторов риска метаболического синдрома [33].

Западная диета также способствует развитию хронического вялотекущего воспаления. Недавние исследования показали, что диета с высоким содержанием животных и насыщенных жиров приводит к изменению микробиоты кишечника, увеличивая количество липополисахаридов (ЛПС), повышая уровень триметиламин-N-оксида (ТМАО) и снижая уровень КЦЖК [34]. ЛПС является основным гликолипидным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий и при всасывании в кровоток активирует высвобождение медиаторов воспаления, способствуя развитию хронического вялотекущего воспаления. Назначение 8 здоровым пациентам диеты западного типа в течение 1 мес. вызвало повышение уровня активности эндотоксинов (ФНО- α , моноцитарного хемотаксического белка 1, интерлейкина-6, интерлейкина-8) в плазме, тогда как рациональное питание способствовало снижению уровня эндотоксинов [35].

Диета с повышенным количеством клетчатки позволяет предотвратить развитие многих хронических заболеваний [36]. Существует множество научных доказательств о пользе средиземноморской диеты, для которой характерно сочетание сложных углеводов, полиненасыщенных жирных кислот с антиатерогенными и противовоспалительными свойствами, а также биоактивных соединений с антиоксидантными свойствами [31]. Другой важной характеристикой средиземноморской диеты является высокое содержание и биодоступность нерастворимой клетчатки, количество которой более чем в 2 раза выше, чем в западной диете [37]. Достаточное употребление клетчатки обеспечивает высокие темпы бутирогенеза, оказывая эпигенетическое и иммуномодулирующее воздействие на организм. Это, в свою очередь, объясняет связь между употреблением клетчатки и снижением заболеваемости и смертности от хронических заболеваний, включая рак толстой кишки, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и ожирение [38].

I. García-Mantrana оценил влияние питательных веществ, а также соблюдение средиземноморской диеты на микробиом кишечника здоровых взрослых. Результаты показали, что более высокое соотношение *Firmicutes-Bacteroidetes* было связано с меньшей приверженностью средиземноморской диете, а большее количество *Bacteroidetes* связано с меньшим употреблением животного белка. Количество животного белка, насыщенных жиров и сахара в рационе повлияло на разнообразие кишечной

микробиоты. Увеличение численности *Christensenellaceae* было обнаружено у людей с приверженностью средиземноморской диете и имеющим нормальную массу тела по сравнению с людьми, которые имели избыточный вес и меньшую приверженность диете. Также была выявлена связь между уровнем *Christensenellaceae* и лучшим соблюдением режима питания, а также более низким ИМТ [39]. Численность *Christensenellaceae* была выше в микробиоме кишечника людей с нормальной массой тела по сравнению с людьми с ожирением [40].

Другое исследование сообщает о более низких уровнях *Christensenellaceae* в образцах фекалий пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [41]. Аналогичные закономерности были обнаружены для *Oscillospira* и *Butyricimonas*. Была обнаружена отрицательная корреляция между этими группами бактерий и количеством в рационе животных белков, насыщенных жиров и рафинированных углеводов. Также была отмечена корреляция между количеством растительных белков и другими бактериями, продуцирующими бутират, такими как *Dorea* и *Coprococcus*. Численность *Bifidobacterium* и общее количество КЦЖК положительно коррелировали с употреблением питательных веществ растительного происхождения. Приверженность средиземноморской диете была связана со значительно более высокими уровнями КЦЖК в образцах фекалий [39].

E. Mitsou также изучил потенциальную взаимосвязь приверженности средиземноморской диете с характеристиками микробиоты кишечника. В группе с высокой приверженностью средиземноморской диете было обнаружено меньшее количество *Escherichia coli*, более высокое соотношение *Bifidobacteria/E. coli*, количество *Candida albicans* и молярное соотношение ацетата, в то время как употребление фастфуда сопровождалось уменьшением численности *Lactobacilli* и бактерий, продуцирующих бутират, таких как *C. coccoides*, *C. leptum*, *F. prausnitzii*. Также наблюдалась отрицательная связь между употреблением газированных напитков и уровнем *A. muciniphila* [42].

Исследование F. De Filippis показало, что соблюдение средиземноморской диеты в когорте из 153 итальянцев повышало уровни КЦЖК в фекалиях и относительную численность *Prevotella (Bacteroidetes)* и *Lachnospira (Firmicutes)*, в то время как низкая приверженность средиземноморской диете была ведущим фактором повышения уровня ТМАО в моче. Кроме того, чем выше была приверженность средиземноморской диете, тем ниже был измеренный уровень ТМАО [43]. ТМАО может играть ключевую роль медиатора во взаимосвязи между диетой, микробиотой кишечника и сердечно-сосудистыми заболеваниями [44].

Физические упражнения

Помимо диеты, физические упражнения являются еще одним важным фактором, который способен влиять на состав микробиоты кишечника.

Фактически регулярная физическая активность улучшает толерантность к глюкозе и уменьшает симптомы тревоги, стресса и депрессии, а также снижает риск развития

СД2, гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и различных видов рака. Кроме того, физическая активность может модулировать состав кишечной микробиоты, оказывая положительное влияние на метаболизм [45].

В подтверждение этих данных М. Estaki et al. проанализировали кишечную микробиоту здоровых людей, сопоставивших по возрасту, ИМТ и питанию, но с разным уровнем физической подготовки. В качестве показателя физической подготовленности авторы использовали пиковое потребление кислорода – золотой стандарт кардиореспираторной выносливости (КРВ). Результаты показали, что независимо от диеты показатель КРВ коррелирует с увеличением микробного разнообразия кишечника. Кроме того, у здоровых людей был выявлен микробиом, обогащенный таксонами, продуцирующими бутират, такими как *Clostridiales*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae* и *Erysipelotrichaceae* [46].

В исследовании, проведенном среди 39 мужчин с предиабетом, ранее не принимавших лекарственную терапию, Y. Liu et al. обнаружили, что вызванные физической нагрузкой изменения в микробиоте кишечника тесно коррелируют с улучшениями гомеостаза глюкозы и чувствительности к инсулину. Однако наблюдалась высокая межличностная вариабельность в изменениях уровня глюкозы натощак, инсулина и НОМА-IR. Поэтому участники были разделены на ответивших ($n = 14$), у которых НОМА-IR снизился более чем в 2 раза, и не ответивших на вмешательство ($n = 6$). Микробиом участников, ответивших на физическую нагрузку, показал повышенную способность к биосинтезу КЦЖК и катаболизму аминокислот с разветвленной цепью. Также было обнаружено, что относительная численность *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* значительно изменилась после тренировки. Важно отметить, что наблюдаемые изменения не были обнаружены у малоподвижных участников контрольной группы, имеющих схожие метаболические характеристики. Кроме того, очевидно, увеличивалось количество положительных связей между родами внутри *Firmicutes*, продуцирующими бутират. У ответивших на физическую нагрузку также было отмечено увеличение количества бактерий *Lachnospiraceae* (продуцентов бутирата), а также нескольких видов рода *Bacteroides*, большинство из которых являются продуцентами пропионата. Тогда как у не ответивших на вмешательство наблюдалось снижение количества *Ruminococcus gnavus* [47].

Изменения микробиоты кишечника наблюдались в рандомизированном исследовании среди 26 участников с предиабетом или СД2, ведущих малоподвижный образ жизни. Исследуемые были распределены в группы на спринтерскую интервальную тренировку и непрерывную тренировку средней интенсивности. Оба режима тренировки снижали маркеры воспаления (ФНО- α , липополисахарид-связывающий белок). Профиль микробиоты изменился за счет увеличения типа *Bacteroidetes* и уменьшения соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*. На уровне рода оба режима тренировки снизили численность *Blautia spp.* и *Clostridium spp.* [48].

J. Allen et al. исследовали влияние упражнений на выносливость в течение 6 нед. на состав, функциональные возможности и метаболические показатели микробиоты кишечника у взрослых с нормальной массой тела и взрослых с ожирением. Физические упражнения способствовали увеличению уровня КЦЖК в фекалиях у пациентов с нормальной массой тела, но не страдающих ожирением. Данный эффект, по всей видимости, зависел от ИМТ, поскольку изменения уровня ацетата и бутирата наблюдались в основном у участников с нормальной массой тела. Вызванные физическими упражнениями сдвиги в метаболической активности микробиоты сопровождалась изменениями в бактериальных таксонах, способных продуцировать КЦЖК. Численность *Roseburia spp.*, *Lachnospira spp.*, *Clostridiales spp.*, *Faecalibacterium spp.* и *Lachnospiraceae unclass* положительно коррелировала с изменениями уровня бутирата. Изменения в микробиоте в значительной степени исчезали после прекращения тренировок, что убедительно свидетельствует о том, что эти изменения были связаны с физической активностью [49].

Исследование, проведенное С. Bressa, показало, что физические упражнения, выполняемые женщинами, в количестве, рекомендуемом Всемирной организацией здравоохранения, могут изменить состав микробиоты кишечника. Количественный ПЦР-анализ показал более высокую распространенность видов бактерий, оказывающих положительное влияние на здоровье организма, у активных женщин, включая *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis* и *Akkermansia muciniphila*. *R. hominis* и *F. prausnitzii* являются продуцентами бутирата [50].

Пробиотики и синбиотики

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при приеме в достаточном количестве приносят пользу здоровью организма. Некоторые виды бифидобактерий и лактобактерий, используемые в качестве пробиотиков, могут помочь нормализовать микрофлору кишечника [51]. Синбиотики представляют собой комбинацию пробиотиков и пребиотиков. Растет интерес к использованию пробиотических и симбиотических добавок для модуляции микробиоты кишечника, метаболизма глюкозы и массы тела у пациентов с метаболическими нарушениями. Предполагается, что механизм, лежащий в основе эффекта пробиотиков, в основном связан с выработкой КЦЖК [52].

Участники рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, включающего 120 взрослых с предиабетом, были разделены на 3 равные группы: прием пробиотика, синбиотика или плацебо. Участники получали по 6 г в день либо пробиотика, содержащего сублимированные *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium longum*, либо синбиотика, включающего указанные бактерии с пребиотиком на основе инулина, либо плацебо с мальтодекстрином в течение 6 мес. Были проанализированы данные 85 участников (27 в группе пробиотика, 30 в группе синбиотика и 28 в группе плацебо). HbA1c значительно снизился в группе приема

синбиотиков, и различия в группах приема синбиотика и пробиотика по сравнению с плацебо были значительными. Средняя концентрация глюкозы плазмы натощак значительно снизилась в группах приема синбиотика и пробиотика в течение периода исследования, и значительная разница наблюдалась в группе синбиотика по сравнению с плацебо. Средний уровень инсулина натощак и HOMA-IR снизились, а индекс чувствительности к инсулину QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) увеличился в группе синбиотика по сравнению с группой плацебо. Основным результатом данного исследования стало то, что лечение синбиотиками снизило уровень глюкозы в плазме крови, уровень инсулина, HbA1c и инсулинорезистентность по сравнению с плацебо. Пробиотики также повлияли на снижение уровня HbA1c по сравнению с плацебо [53].

T. Palacios et al. провели пилотное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование с целью оценки влияния мультиштаммового пробиотика, а также сочетания метформина с пробиотиком на маркеры гликемии у пациентов с предиабетом или СД2. 60 участников были рандомизированы на прием либо мультиштаммового пробиотика, либо плацебо. Результаты показали, что прием пробиотика отдельно и в сочетании с метформинном увеличивал концентрацию бутирата в плазме и относительную численность бактерий, продуцирующих КЦЖК (*Bifidobacterium breve*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroidales bacterium*, *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium hathewayi*). Исследование показало, что введение мультиштаммового пробиотика в течение 12 нед. не оказало общего влияния на метаболические и системные маркеры воспаления у пациентов с предиабетом и недавно диагностированным СД2. Однако в группе приема метформина в сочетании с пробиотиком наблюдалось снижение уровня глюкозы в плазме натощак и резистентности к инсулину по сравнению с группой плацебо [54].

В рандомизированном двойном слепом контролируемом клиническом исследовании, проведенном H. Ejtahed, 64 пациента с СД2 в возрасте от 30 до 60 лет были разделены на две группы. Пациенты в экспериментальной группе употребляли 300 г/день пробиотического йогурта, содержащего *Lactobacillus acidophilus La5* и *Bifidobacterium lactis Bb12*, а пациенты в контрольной группе употребляли 300 г/день обычного йогурта в течение 6 нед. У пациентов с СД2 наблюдалось снижение уровня глюкозы в крови натощак и уровня HbA1c. Кроме того, прием пробиотика оказывал антиоксидантный эффект, увеличивая активность супероксиддисмутазы эритроцитов и глутатионпероксидазы [51].

В целом исследования показывают, что пробиотики с несколькими штаммами более эффективны, чем пробиотики с одним штаммом. M. Oh оценил влияние *Lactobacillus plantarum HAC01* на метаболические параметры людей с изолированным нарушением толерантности к глюкозе. Пациенты были случайным образом распределены для ежедневного приема плацебо (n = 20) или *Lactobacillus plantarum HAC01* (n = 20) в течение 8 нед.

В группе приема пробиотика наблюдалось значительное снижение уровня глюкозы через 2 ч после приема пищи и HbA1c по сравнению с группой плацебо. Однако глюкоза в плазме натощак, инсулин, HOMA-IR, QUICKI, состав микробиоты и уровень КЦЖК существенно не изменились [55].

Систематический обзор, метаанализ и метарегрессия были проведены для изучения влияния пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков на различные биомаркеры гомеостаза глюкозы. Данные 58 исследований показали, что по сравнению с плацебо/контрольной группой введение про-/пре-/синбиотиков было связано со статистически значимыми изменениями уровня глюкозы в плазме, HbA1c, инсулина натощак, HOMA-IR и QUICKI, но не С-пептида. Возраст, исходный ИМТ, исходное значение биомаркера, дозировка про-/пребиотиков, продолжительность исследования, тип нутрицевтика и регион набора значительно влияли на потенциал использования про-/пре-/синбиотиков в качестве персонализированной дополнительной терапии сахарного диабета [56].

Метаанализ 30 исследований показал, что пробиотические/синбиотические добавки могут помочь в контроле веса у пациентов с сахарным диабетом, особенно при употреблении добавок в более высоких дозах, у пациентов моложе 60 лет и у пациентов с ожирением [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что такие факторы, как наследственная предрасположенность, диета и образ жизни, могут способствовать возникновению предиабета, а в дальнейшем и СД2. Еще одним новым фактором риска, связанным с метаболическими нарушениями, является микробиота кишечника [58]. Учитывая представленные выше данные, становится очевидным, что структурные и функциональные изменения микробиоты кишечника присутствуют не только при СД2, но и при предиабете. Эти данные свидетельствуют о том, что микробиота кишечника может стать мишенью для новых подходов в профилактике развития СД2. Такие терапевтические подходы, как повышение физической активности, соблюдение диеты с повышенным содержанием клетчатки и низким количеством жиров животного происхождения, а также применение метформина, арГПП-1 и добавок с пробиотиками/синбиотиками, оказывают влияние на состав микробиоты кишечника за счет увеличения численности бактерий, продуцирующих КЦЖК. Таким образом, модуляция микробиоты кишечника с помощью пробиотиков, синбиотиков может иметь положительный эффект при лечении СД2 и связанных с ним осложнений, однако необходимы дальнейшие исследования. Тем не менее в будущем профилактика и лечение СД2 должны включать модуляцию микробиоты кишечника с целью улучшения метаболизма глюкозы и повышения эффективности сахароснижающей терапии.



Поступила / Received 20.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2025
Принята в печать / Accepted 11.02.2025

Список литературы / References

- Diener C, Reyes-Escogido ML, Jimenez-Ceja LM, Matus M, Gomez-Navarro CM, Chu ND et al. Progressive Shifts in the Gut Microbiome Reflect Prediabetes and Diabetes Development in a Treatment-Naive Mexican Cohort. *Front Endocrinol.* 2021;11:602326. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.602326>.
- Iatcu CO, Steen A, Covasa M. Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. *Nutrients.* 2021;14(1):166. <https://doi.org/10.3390/nu14010166>.
- Wu H, Tremaroli V, Schmidt C, Lundqvist A, Olsson LM, Krämer M et al. The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Cell Metab.* 2020;32(3):379–390.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.011>.
- Moffa S, Mezza T, Cefalo CMA, Cinti F, Impronta F, Sorice GP et al. The Interplay between Immune System and Microbiota in Diabetes. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:9367404. <https://doi.org/10.1155/2019/9367404>.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1):14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>.
- Zhang D, Jian YP, Zhang YN, Li Y, Gu LT, Sun HH et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):212. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01219-9>.
- Masse KE, Lu VB. Short-chain fatty acids, secondary bile acids and indoles: gut microbial metabolites with effects on enteroendocrine cell function and their potential as therapies for metabolic disease. *Front Endocrinol.* 2023;25;14:1169624. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1169624>.
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016;165(6):1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
- Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>.
- Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189–200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>.
- Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature.* 2015;528(7581):262–266. <https://doi.org/10.1038/nature15766>.
- Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SE et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015;64(11):1744–1754. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913>.
- Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012;61(2):364–371. <https://doi.org/10.2337/db11-1019>.
- Zeng Y, Wu Y, Zhang Q, Xiao X. Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in metabolic diseases. *mBio.* 2024;15(1):e0203223. <https://doi.org/10.1128/mbio.02032-23>.
- Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS ONE.* 2013;8(8):e71108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071108>.
- Zhang Z, Tian T, Chen Z, Liu L, Luo T, Dai J. Characteristics of the gut microbiome in patients with prediabetes and type 2 diabetes. *Peer J.* 2021;24:9:e10952. <https://doi.org/10.7717/peerj.10952>.
- Egshatyan L, Kashtanova D, Popenko A, Tkacheva O, Tyakht A, Alexeev D et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr Connect.* 2016;5(1):1–9. <https://doi.org/10.1530/EC-15-0094>.
- Belzer C, de Vos WM. Microbes inside – from diversity to function: the case of Akkermansia. *ISME J.* 2012;6(8):1449–1458. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.6>.
- Diener C, Reyes-Escogido ML, Jimenez-Ceja LM, Matus M, Gomez-Navarro CM, Chu ND et al. Progressive Shifts in the Gut Microbiome Reflect Prediabetes and Diabetes Development in a Treatment-Naive Mexican Cohort. *Front Endocrinol.* 2021;11:602326. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.602326>.
- Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, Jensen BAH, Damgaard MTF, Bahl MI et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia.* 2018;61(4):810–820. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>.
- Wang L, Yu X, Xu X, Ming J, Wang Z, Gao B et al. The Fecal Microbiota Is Already Altered in Normoglycemic Individuals Who Go on to Have Type 2 Diabetes. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:598672. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.598672>.
- Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med.* 2017;23(7):850–858. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>.
- De la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, Velásquez-Mejía EP, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care.* 2017;40(1):54–62. <https://doi.org/10.2337/dc16-1324>.
- Wang Z, Saha S, Van Horn S, Thomas E, Traini C, Sathe G et al. Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2DM subjects. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2017;1(1):e00009. <https://doi.org/10.1002/edm2.9>.
- Ying X, Rongjiang Z, Kahaer M, Chunhui J, Wulashan M. 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;14:1088187. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1088187>.
- Tsai CY, Lu HC, Chou YH, Liu PY, Chen HY, Huang MC et al. Gut Microbial Signatures for Glycemic Responses of GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetic Patients: A Pilot Study. *Front Endocrinol.* 2022;12:814770. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.814770>.
- Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020;46(2):100–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.
- Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(2):138–150. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>.
- Аметов АС, Шохин ИЕ, Рогожина ЕА, Бодрова ТГ, Невретдинова МЕ, Белый ПА и др. Сравнительный анализ физико-химических свойств, биоэквивалентности, безопасности и переносимости отечественного семаглутида. *Фармация и фармакология.* 2023;11(4):324–346. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-4-324-346>.
- Аметов AS, Shokhin IE, Rogozhina EA, Bodrova TG, Nevretdinova ME, Bely PA et al. Comparative analysis of physicochemical properties, bioequivalence, safety and tolerability of the first domestic semaglutide. *Farmatsiya i Farmakologiya.* 2023;11(4):324–346. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-4-324-346>.
- Аметов АС, Шохин ИЕ, Рогожина ЕА, Бодрова ТГ, Невретдинова МЕ, Белый ПА и др. Российская разработка для лекарственной независимости в эндокринологии: сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости первого отечественного лираглутида. *Фармация и фармакология.* 2023;11(3):255–276. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276>.
- Аметов AS, Shokhin IE, Rogozhina EA, Bodrova TG, Nevretdinova ME, Bely PA et al. Russian development for drug independence in endocrinology: comparative analysis of bioequivalence, safety and tolerability of the first domestic liraglutide. *Farmatsiya i Farmakologiya.* 2023;11(3):255–276. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276>.
- García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, Noguerales-Fraguas F et al. Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients.* 2021;13(2):699. <https://doi.org/10.3390/nu13020699>.
- Campaniello D, Corbo MR, Sinigaglia M, Speranza B, Racioppo A, Altieri C, Bevilacqua A. How Diet and Physical Activity Modulate Gut Microbiota: Evidence, and Perspectives. *Nutrients.* 2022;14(12):2456. <https://doi.org/10.3390/nu14122456>.
- Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int J Obes.* 2013;37(2):216–223. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.33>.
- Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2021;13(8):2795. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>.
- Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology.* 2012;142(5):1100–1101.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.034>.
- O'Keefe SJ. Plant-based foods and the microbiome in the preservation of health and prevention of disease. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(2):265–266. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz127>.
- Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(3):318–326. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>.
- Wilson AS, Koller KR, Ramaboli MC, Nesengani LT, Ocvirik S, Chen C et al. Diet and the Human Gut Microbiome: An International Review. *Dig Dis Sci.* 2020;65(3):723–740. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06112-w>.
- García-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, Collado MC. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front Microbiol.* 2018;9:890. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00890>.
- Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell.* 2014;159(4):789–799. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>.
- Papa E, Docktor M, Smillie C, Weber S, Preheim SP, Gevers D et al. Non-invasive mapping of the gastrointestinal microbiota identifies children

- with inflammatory bowel disease. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e39242. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039242>.
42. Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, Mountzouris KC, Yannakoulia M, Panagiotakos DB, Kyriacou A. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br J Nutr*. 2017;117(12):1645–1655. <https://doi.org/10.1017/S0007114517001593>.
 43. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016;65(11):1812–1821. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>.
 44. Lombardo M, Aulisa G, Marcon D, Rizzo G, Tarsitano MG, Di Renzo L et al. Association of Urinary and Plasma Levels of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) with Foods. *Nutrients*. 2021;13(5):1426. <https://doi.org/10.3390/nu13051426>.
 45. Campaniello D, Corbo MR, Sinigaglia M, Speranza B, Racioppo A, Altieri C, Bevilacqua A. How Diet and Physical Activity Modulate Gut Microbiota: Evidence, and Perspectives. *Nutrients*. 2022;14(12):2456. <https://doi.org/10.3390/nu14122456>.
 46. Estaki M, Pither J, Baumeister P, Little JP, Gill SK, Ghosh S et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*. 2016;4(1):42. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0189-7>.
 47. Liu Y, Wang Y, Ni Y, Cheung CKY, Lam KSL, Wang Y et al. Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention. *Cell Metab*. 2020;31(1):77–91.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.001>.
 48. Motiani KK, Collado MC, Eskelinen JJ, Virtanen KA, Löytyniemi E, Salminen S et al. Exercise Training Modulates Gut Microbiota Profile and Improves Endotoxemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(1):94–104. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002112>.
 49. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, Moore R, Cook MD, White BA et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(4):747–757. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001495>.
 50. Bressa C, Bailén-Andrino M, Pérez-Santiago J, González-Soltero R, Pérez M, Montalvo-Lominchar MG et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171352>.
 51. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2012;28(5):539–543. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.08.013>.
 52. Soltani S, Ashoori M, Dehghani F, Meshkini F, Clayton ZS, Abdollahi S. Effects of probiotic/synbiotic supplementation on body weight in patients with diabetes: a systematic review and meta-analyses of randomized-controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01338-x>.
 53. Kassaian N, Feizi A, Aminorroaya A, Jafari P, Ebrahimi MT, Amini M. The effects of probiotics and synbiotic supplementation on glucose and insulin metabolism in adults with prediabetes: a double-blind randomized clinical trial. *Acta Diabetol*. 2018;55(10):1019–1028. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1175-2>.
 54. Palacios T, Vitetta L, Coulson S, Madigan CD, Lam YY, Manuel R et al. Targeting the Intestinal Microbiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients*. 2020;12(7):2041. <https://doi.org/10.3390/nu12072041>.
 55. Oh MR, Jang HY, Lee SY, Jung SJ, Chae SW, Lee SO, Park BH. *Lactobacillus plantarum* HAC01 Supplementation Improves Glycemic Control in Prediabetic Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(7):2337. <https://doi.org/10.3390/nu13072337>.
 56. Paul P, Kaul R, Harfouche M, Arabi M, Al-Najjar Y, Sarkar A et al. The effect of microbiome-modulating probiotics, prebiotics and synbiotics on glucose homeostasis in type 2 diabetes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2022;185:106520. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106520>.
 57. Soltani S, Ashoori M, Dehghani F, Meshkini F, Clayton ZS, Abdollahi S. Effects of probiotic/synbiotic supplementation on body weight in patients with diabetes: a systematic review and meta-analyses of randomized-controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01338-x>.
 58. Тульский АА, Мыринова ОА, Щетинина АО, Мартиросян НС, Гончарова ЕВ, Кузина ИА и др. Ассоциация между кишечной микробиотой и дисфункцией щитовидной железы. *Медицинский совет*. 2024;(6):240–249. <https://doi.org/10.21518/ms2024-073>.
- Tulsy AA, Myrinova OA, Shchetinina AO, Martirosyan NS, Goncharova EV, Kuzina IA et al. Association between gut microbiota and thyroid dysfunction. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(6):240–249. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-073>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян, О.А. Мыринова

Написание текста – О.А. Мыринова, А.А. Тульский, А.О. Щетинина

Сбор и обработка материала – О.А. Мыринова, А.А. Тульский, Н.С. Мартиросян, А.О. Щетинина, Э.А. Эльмурзаева

Обзор литературы – О.А. Мыринова, А.А. Тульский, А.О. Щетинина, Н.С. Мартиросян, Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, М.Э. Тельнова, Э.А. Эльмурзаева

Анализ материала – Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, М.Э. Тельнова

Редактирование – Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Петунина

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga A. Myrinova, Narine S. Martirosian, Nina A. Petunina

Text development – Andrey A. Tulsy, Olga A. Myrinova, Anna O. Shchetinina

Collection and processing of material – Andrey A. Tulsy, Olga A. Myrinova, Anna O. Shchetinina, Narine S. Martirosian, Elmira A. Elmurzaeva

Literature review – Andrey A. Tulsy, Olga A. Myrinova, Anna O. Shchetinina, Narine S. Martirosian, Ekaterina V. Goncharova, Irina A. Kuzina, Milena E. Telnova, Elmira A. Elmurzaeva

Material analysis – Ekaterina V. Goncharova, Irina A. Kuzina, Milena E. Telnova

Editing – Narine S. Martirosian, Nina A. Petunina

Approval of the final version of the article – Nina A. Petunina

Информация об авторах:

Мыринова Ольга Александровна, аспирант кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7893-145X>; myrinova_o_a@staff.sechenov.ru

Тульский Андрей Алексеевич, аспирант кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9403-265X>; andrey.a.tulsky@gmail.com

Щетинина Анна Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7658-7053>; shchetinina_a_o@staff.sechenov.ru

Мартиросян Нарине Степановна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; martirosyan_n_s@staff.sechenov.ru

Гончарова Екатерина Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_e_v_2@staff.sechenov.ru

Кузина Ирина Александровна, ассистент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; kuzina_i_a@staff.sechenov.ru

Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; telnova_m_e@staff.sechenov.ru

Эльмурзаева Эльмира Акрамовна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0004-7026-4471>; elmi.rami@yandex.ru

Петунина Нина Александровна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; petunina_n_a@staff.sechenov.ru

Information about authors:

Olga A. Myrinova, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7893-145X>; myrinova_o_a@staff.sechenov.ru

Andrey A. Tulsy, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9403-265X>; andrey.a.tulsy@gmail.com

Anna O. Shchetinina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7658-7053>; shchetinina_a_o@staff.sechenov.ru

Narine S. Martirosian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; martirosyan_n_s@staff.sechenov.ru

Ekaterina V. Goncharova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_e_v_2@staff.sechenov.ru

Irina A. Kuzina, Assistant at the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; kuzina_i_a@staff.sechenov.ru

Milena E. Telnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; telnova_m_e@staff.sechenov.ru

Elmira A. Elmurzaeva, Student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-7026-4471>; elmi.rami@yandex.ru

Nina A. Petunina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; petunina_n_a@staff.sechenov.ru