

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА



© А.В. Климчук¹, Д.В. Крицкая¹, Е.О. Ивашкова¹, П.С. Коновалова², И.А. Яцков^{1*}

¹Кафедра внутренней медицины №2, «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им.

С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

²Кафедра терапии ФГБУ «ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» МБУ ИНО, Москва, Россия

В условиях современного мира все глобальнее становится проблема ожирения и метаболического синдрома. Социальные и экологические факторы, играющие роль в развитии этих состояний, еще не до конца изучены, однако уже сейчас накапливаются данные, свидетельствующие о том, что развитию ожирения и метаболического синдрома способствуют неблагоприятные условия раннего периода жизни, например, заболевания матери в периоды беременности и лактации, использование различных химических и лекарственных агентов, низкая масса плода при рождении, неблагоприятные режим и качество питания. Все эти факторы оказывают воздействие на состояние желудочно-кишечного тракта, в частности приводят к дисбалансу кишечной микрофлоры. Накапливаются данные о том, что микробиом кишечника людей с ожирением структурно и функционально отличен от микрофлоры кишечника здорового человека. Выявление прочной корреляционной связи между этими параметрами может открыть перспективы для профилактики метаболического синдрома и всех ассоциированных с ним состояний путем поддержания здоровья кишечной микрофлоры. Целью данной статьи является освещение данных исследований, проводимых на животных и людях, которые подтверждают наличие патофизиологических механизмов влияния кишечной микрофлоры на развитие ожирения и сопутствующего метаболического синдрома, а также поиск возможностей профилактики данных состояний посредством добавления пре- и пробиотиков к пище.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиом кишечника; микробиота; ожирение; метаболический синдром.

PATHOPHYSIOLOGIC INTERRELATIONSHIPS OF METABOLIC SYNDROME AND GUT MICROBIOTA

© Anastasia V. Klimchuk¹, Daria V. Kritskaya¹, Ekaterina O. Ivashkova¹, Polina S. Konovalova², Igor A. Yatskov^{1*}

¹Department of Internal Medicine №2, "Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky" V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

²Department of Therapy, FGBU "State Research Center RF FMBC named after A.I. Burnazyan" MBU INO, Moscow, Russia

The problem of obesity and metabolic syndrome is becoming increasingly global in the modern world. The social and environmental factors that play a role in the development of these conditions are not yet fully understood, but there is already accumulating evidence that the development of obesity and metabolic syndrome is promoted by unfavorable conditions in early life, such as maternal diseases during pregnancy and lactation, the use of various chemical and medicinal agents, low birth weight of the fetus, and unfavorable dietary patterns and quality of nutrition. All these factors have their impact on the gastrointestinal tract, particularly leading to an imbalance of the intestinal microflora. Evidence is accumulating that the gut microbiome of obese people is structurally and functionally different from the gut microflora of healthy people. The identification of a strong correlation between these parameters may offer prospects for the prevention of metabolic syndrome and all associated conditions by maintaining the health of the gut microflora. The aim of this article is to highlight the data from animal and human studies that confirm the presence of pathophysiological mechanisms of the influence of the intestinal microflora on the development of obesity and the associated metabolic syndrome, and to search for opportunities to prevent these conditions through the addition of pre- and probiotics to food.

KEYWORDS: *intestinal microbiome; microbiota; obesity; metabolic syndrome.*

Ожирение и метаболический синдром становятся все более глобальной проблемой в условиях современного мира и являются главной неинфекционной эпидемией. По данным ВОЗ, в 2016 г. избыточный вес был выявлен у 39% населения (39% для мужчин и 40% для женщин), ожирение у 13% (11% для мужчин и 15% для женщин). По прогнозам Всемирной федерации по борьбе с ожи-

рением 2023 г., в течение 12 лет количество людей, имеющих избыточный вес или ожирение, составит 51% населения Земли — это более 4 млрд человек. Развитие ожирения — многофакторный патофизиологический процесс, на который оказывают влияние генетические, социальные, различные внутренние и внешние факторы. В связи с этим растет значимость открытия всех

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



патофизиологических механизмов его возникновения, а также причин прогрессирования данного состояния с целью определения методов профилактики и лечения этой категории пациентов.

Микробиота кишечника представляет собой совокупность всех бактерий, архей, грибов, протист и вирусов, населяющих желудочно-кишечный тракт человека. Экосистема кишечника включает в себя более тысячи уникальных штаммов бактерий, численность которых на порядок выше численности клеток человеческого организма. В настоящее время накапливается все больше данных, демонстрирующих их значимую роль в регуляции здоровья [1]. Известно, что кишечная микробиота синтезирует витамины, а также способствует поддержанию гомеостаза пищеварительной и иммунной систем посредством тесных симбиотических связей с организмом хозяина [2]. Есть сведения о том, что микробиом оказывает влияние и на центральную нервную систему (ЦНС), секretируя нейротрансмиттеры, такие как ГАМК и триптофан [1]. Прокариотические организмы, как и другие органы и системы, динамически реагируют на внешние и внутренние физиологические сигналы для поддержания гомеостатического состояния организма.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ДИЕТА

Общеизвестно, что состав микробиоты кишечника человека варьирует в зависимости от возраста, генетических факторов, массы тела, геологического местонахождения, а также рациона. Согласно исследованиям, до 57% микробного состава кишечника обусловлено особенностями питания, в то время как на генетически опосредованные вариации приходится лишь 12%, а изменения диеты способны приводить к быстрой видимой реструктуризации микрофлоры всего за сутки [3].

Так, в исследованиях на мышах было показано, что диета с высоким содержанием жиров значительно снижает бактериальное разнообразие у мышей, но этот эффект легко обратим при возвращении к нормальному рациону [4]. Эффект был воспроизведен у людей, перешедших с диеты, богатой клетчаткой, на диету с высоким содержанием жиров и сахара [2]. Примечательно, что негативный эффект диеты с высоким содержанием жиров (high-fat diet, далее — HFD) является комплексным, так как при повторных циклах HFD происходит ускоренный набор веса после периода нормально питания [4]. Описано, что подобные изменения в микробиоте могут длиться дольше, чем продолжительность жизни человека и приводить к исчезновению комменсальных штаммов из поколения в поколение [5]. В таких случаях восстановление разнообразия у следующих поколений может достигаться только путем фекальной трансплантации. Однако есть данные, что HFD снижает численность *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Faecalibaculum* и *Blautia*, обогащая микробиом такими штаммами, как *Desulfovibronaceae*, *Rikenellaceae* RC9 и *Mucispirillum*. HFD приводил к ожирению у самцов мышей, а повышенное потребление клетчатки в совокупности с HFD способно увеличивать разнообразие кишечной микробиоты, содержание короткоцепочечных жирных кислот (Short-chain fatty acids, далее — SCFAs) и расходования энергии [6].

МИКРОБИТА КИШЕЧНИКА И МАССА ТЕЛА

По данным многочисленных исследований, у пациентов с ожирением повышено количество *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и снижено содержание *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *TM7* (*Saccharibacteria*), *Fusobacteria*, а также чаще верифицируются филотипы *Tenericutes*, *Planctomycetes* и *Lentisphaerae* по сравнению с подобными показателями здоровых людей. В микробиоме толстой кишки пациентов с ожирением без сопутствующего метаболического синдрома реже регистрируется филотип *Lentisphaerae*, наблюдается повышение количества *Firmicutes* и снижение *Bacteroidetes* по сравнению с показателями из группы пациентов, страдающих метаболическим синдромом [7].

Первые исследования, продемонстрировавшие связь между микробиомом и ожирением, проводились на стерильных мышах, устойчивых к ожирению, вызываемому диетой, даже в условиях питания с высоким содержанием жиров [3]. Фенотип ожирения передавался животным через фекальную трансплантацию от мышей с генетически детерминированным ожирением, что приводило к значительному приросту массы тела у животных из контрольной группы [9]. Аналогичные результаты были получены при проведении исследований на моно- и дизиготных парах близнецов, дискордантных по ожирению. Микробная инокуляция приводила к прогрессирующему набору жировой массы у обладателей нормального индекса массы тела (ИМТ) после получения микрофлоры от близнеца с избыточным весом или ожирением [10]. Исследования состава микрофлоры с целью определения «штаммов стройности» выявили ассоциативную связь с повышением соотношения бактерий *Bacteroidetes*:*Firmicutes*, тогда как у людей с ожирением эта таксономическая пропорция инвертируется [11, 12]. В подтверждение этой модели выступают и данные, полученные при мониторинге микробиома пациентов с ожирением в период снижения веса [13, 14]. Обнаружена низкая сила корреляционной связи между ожирением и соотношением бактерий *Bacteroidetes*:*Firmicutes* в связи с выраженным межличностными различиями и небольшими размерами выборки, что, вероятно, искажало результаты исследований [15].

Хотя таксономический состав микробиома здорового человека доподлинно неизвестен, очевиден факт важности микробного разнообразия для поддержания гомеостаза организма. Так, снижение богатства микробных генов в фекалиях чаще выявляется у людей с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом [16, 17]. Эта модель объясняется множеством метаболических ниш, занимаемых определенным бактериальным колониями.

В связи с вышеизложенным, оправданы попытки регуляции состава микрофлоры кишечника в качестве потенциального терапевтического метода в отношении ожирения и метаболического синдрома. Коррекция потребления макронутриентов хозяином с целью изменения микробиоты, связанной с метаболическими нарушениями, можно расценивать как один из способов борьбы с ожирением.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС

Основной причиной возникновения ожирения является хронический положительный энергетический баланс. Нарушение регуляции распределения веществ в состоянии постоянного профицита приводит к накоплению жировой ткани, увеличению массы тела и множеству обменных нарушений [18]. Известно, что нарушения баланса кишечной микрофлоры при сопутствующем ожирении отклонены в пользу популяции тех бактерий, которые способны извлекать энергетические ресурсы из пищи в большей степени, что приводит к перераспределению питательных веществ и развитию ожирения [9]. Таким образом, бактериальная ферmentationа неперевариваемых человеческим организмом углеводов, присутствующих в рационе, способствует чрезмерному образованию SCFAs и прочих липогенных предшественников и способна влиять на энергетический баланс хозяина [19]. Известно, что благодаря извлечению энергии из SCFAs обеспечивается около 10% суточной потребности человека, кроме того, при бактериальной ферmentationи образуются полезные метаболиты: пропионат — предшественник глюконеогенеза, также ацетат и бутират, которые включаются в обмен жирных кислот и холестерина [20–23].

Дополнительно SCFAs служат сигнальными молекулами, взаимодействующими с рецепторными G-белками тканей и оказывая влияние на метаболизм глюкозы, белков и жирных кислот (Free fatty acid receptors — FFAR). Таким образом, состав пула SCFAs определяет метаболическое состояние хозяина [19].

Кроме того, сигнальная активность SCFAs влияет на активность желудочно-кишечного тракта и внутренних органов, считается ключевым звеном в регуляции взаимосвязи кишечника и центральной нервной системы [24]. Многие исследования на животных и людях подтверждают связь между повышенным уровнем SCFAs в слепой кишке и фекалиях и склонностью к ожирению, что объясняется более высокой скоростью ферmentationи углеводов и извлечения из них энергетических ресурсов [25–28]. Однако метаболические эффекты SCFAs плейотропны: увеличивая время транзита пищи по толстой кишке, наряду с извлечением дополнительной энергии путем усиленной бактериальной ферmentationи повышается абсорбция важных микроэлементов из пищи [29].

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И АППЕТИТ

Известно, что передача сигналов SCFAs через FFAR 2 и 3 типа стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) клетками кишечника, который повышает секрецию инсулина, снижает секрецию глюкагона и подавляет аппетит [30, 31]. Исследования на мышах показывают, что SCFAs усиливает выработку в кишечнике анорексогенного пептида YY и лептина, которые в гипоталамусе также влияют на аппетит и чувство сытости [29, 32–35]. Наряду с энteroэндокринными свойствами метаболиты SCFAs проявляют и нейроактивность и способны напрямую влиять на аппетит. Так, ацетат может проходить через гематоэнцефалический

барьер и усиливать гипоталамическую габанергическую нейротрансмиссию, также подавляя аппетит и снижая объем потребления продуктов с высоким содержанием жиров [36–38]. Дополнительно к снижению потребления пищи активируются различные терморегуляторные гены, что приводит к усилению митохондриальной активности, экспрессии разобщающего белка 2-го типа с повышением соотношения АМФ к АТФ, что стимулирует окислительные процессы в печени и жировой ткани через альфа2 5'-АМФ-активируемуюпротеинкиназу, и приводит к «потемнению» жировой ткани с активацией окисления липидов, подавляя накопление жира в организме и липидов в печени за счет регуляции генов PPAR α и белков, связанных с окислением жирных кислот [39–42]. Эти эффекты были исследованы на людях и продемонстрировали, что введение в толстую кишку смесей SCFAs, содержащих ацетат, пропионат и бутират, увеличивает окисление липидов и расход энергии в состоянии покоя у исследуемых с ожирением, что может приводить к долгосрочным преимуществам в вопросе контроля веса [43].

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Наряду с обменными нарушениями при метаболическом синдроме состояние хронического системного воспаления, а уровни С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов тесно связаны с развитием ожирения и повышение сердечно-сосудистых рисков, неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа (СД2) [44–46]. Недавно была выявлена связь между системным воспалением на фоне ожирения и развитием инсулинерезистентности [47, 48]. Хотя эти причинно-следственные связи до конца не изучены, имеются данные о том, что изменения микробиоты кишечника могут влиять на передачу иммунных сигналов в контексте метаболического синдрома [49, 50].

Микроорганизмы кишечника занимают внешнюю поверхность слизистого слоя кишечного эпителия, где они взаимодействуют с пищевыми компонентами, в то время как внутренний слизистый слой эпителия кишечника является преградой для их воздействия на эпителиальные клетки и попадания патогенов в системный кровоток. Некоторые бактерии также выполняют защитную функцию и препятствуют инвазии экзогенных агентов и микроорганизмов, способных нанести вред хозяину [51]. Многие комменсальные кишечные бактерии стабилизируют слизистую оболочку и способствуют обмену муцина, стимулируют выработку эндоканнабиноидов, способных уменьшать воспалительные реакции [49, 50, 52]. Также некоторые из бактерий способны усиливать синтез белков в соединительной ткани, что улучшает барьерную функцию слизистой оболочки [53, 54]. Микробиом кишечника обеспечивает клетки эпителия энергией и строительными материалами, что стимулирует их рост и пролиферацию, усиливает секрецию слизи и нормализует проницаемость кишечной стенки, а это снижает системное воспаление и иммунореактивность [55–57].

При ожирении нарушается барьерная функция кишечника из-за наличия дисбиоза, развивается метаболическая эндотоксикемия [58]. Повышенная абсорбция бактериальных липополисахаридов (ЛПС), экспрессируемых на поверхности грамотрицательных штаммов, изменение проницаемости кишечной стенки и транслокация кишечных эндотоксинов в системный кровоток инициируют многочисленные провоспалительные пути, которые приводят к органическим изменениям в тканях и органах, сопряженных с метаболическим синдромом [59]. ЛПС клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов стимулирует toll-подобные рецепторы слизистых и периферических тканей и запускает каскад провоспалительных реакций [60, 61]. Выделяется фенотип ожирения с повышенным уровнем ЛПС в плазме, при котором развивается метаболическая эндотоксикемия [60, 61, 62]. В сравнительном исследовании было выявлено, что уровни циркулирующих эндотоксинов на 20% выше у людей с ожирением и на 125% — у больных СД2 в сравнении со здоровыми людьми [63]. Впервые связь метаболической эндотоксикемии и ожирения была изучена на грызунах: было обнаружено, что уровень ЛПС в плазме повышается при употреблении пищи с высоким содержанием жиров, что в дальнейшем приводит к метаболической дисрегуляции, а именно к гипергликемии и инсулинерезистентности [64]. Особый интерес представляет то, что этот эффект достигался при искусственном подкожном введении ЛПС в плазму животных без увеличения потребления ими жиров с пищей, что свидетельствует о том, что провоспалительное состояние само по себе способствует нарушению обменных процессов и развитию ожирения. Потенциально восстановление баланса между резидентными микроорганизмами и врожденным иммунитетом слизистой оболочки способно ослабить системные эффекты и разорвать порочный круг метаболического синдрома.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В настоящий момент диетические рекомендации могут сводиться к увеличению потребления пре- и пребиотиков с пищей. Например, при введении пребиотической смеси ксиолигосахарида и инулина уменьшаются провоспалительные эффекты диеты с высоким содержанием жиров, а именно снижается концентрация ЛПС в плазме и ЛПС-зависимая экспрессия ИЛ-1 β [65]. У женщин с ожирением, получавших пребиотики, содержащие инулин/олигофруктозу, отмечалось увеличение популяций *Bifidobacterium* *Faecalibacterium*, что коррелировало со снижением концентрации ЛПС в плазме и уменьшением процентного содержания жировой ткани [66]. Возможно, вызываемая пребиотиками пролиферация комменсалных штаммов положительно влияет на структуру слизистой оболочки кишечника, что приводит к улучшению барьерной функции, и, как следствие, снижению транслокации эндотоксинов, а также ослаблению активации TLR [67]. Также этот пребиотический эффект может быть дополнительно увеличен за счет усиления синтеза глюкагоноподобного пептида 2 типа, усиливающего барьерную функцию

кишечника за счет активации синтеза белков в эпителии [68]. В исследованиях на животных выявлено, что увеличение потребления пребиотиков способствует энтероэндокринной дифференцировке L-клеток кишечника и повышает уровни анорексигенных пептидов PYY и ГПП-1 [33, 68, 69]. Добавление пребиотиков (фруктанов — 16 г/сут) увеличивает уровни PYY/GLP1 в плазме и уменьшает чувство голода, а потребление инулина в дозе 21 г/сут приводит к увеличению концентрации PYY в плазме, подавлению выработки грелина и, как следствие, снижению потребления пищи с уменьшением жировой массы [70, 71]. Исследование физиологической активности сложных эфиров инулина-пропионата показало, что прием пребиотических добавок в дозе 20 г/день вызывал заметное улучшение чувствительности к инсулину и снижение концентрации маркеров системного воспаления в сравнении с контрольной группой, получавшей целлюлозу [72]. Эффект был связан с повышенными концентрациями пропионата в стуле, что указывает на важность SCFAs в инсулин-сенсибилизации пребиотиков [73]. Предлагалось множество механизмов действия пребиотиков на уровень гликемии, например, опосредованный адипонектиновый клиренс свободных жирных кислот из плазмы или системные эффекты SCFAs, усиливающие метаболизм глюкозы и снижающие уровень свободных жирных кислот [74–77]. Но даже в отсутствие четкого понимания биохимических процессов пребиотики уже доказали свою эффективность в коррекции обменных нарушений при ожирении и метаболическом синдроме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, связь между составом кишечной микрофлоры и развитием таких состояний, как избыточный вес, ожирение и сопутствующий им метаболический синдром, не вызывает сомнений. Множество исследований в данной области уже открыли некоторые из патофизиологических механизмов, однако многие из них еще предстоит изучить. На данном этапе существуют возможности для коррекции и профилактики развития и прогрессирования метаболических нарушений путем воздействия на микробиом кишечника посредством коррекции питания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Климчук А.В. — определение концепции статьи, анализ данных, написание статьи; Яцков И.А. — анализ данных, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Ивашкова Е.О. — анализ данных, написание статьи; Коновалова П.С. — анализ данных, написание статьи; Крицкая Д.В. — анализ данных, написание 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 добровольственностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Dinan TG, Cryan JF. Brain–gut–microbiota axis—Mood, metabolism and behaviour. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14:69–70. doi: <https://doi.org/10.1111/SPC3.12309>
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science*. 2005;307:1915. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1104816>
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004;101:15718. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
- Белоглазов В.А., Яцков И.А., Кумельский Е.Д., Половинкина В.В. Метаболическая эндотоксикемия: возможные причины и последствия // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т.18. — №3 — С.320-326. [Beloglazov VA, Yatskov IA, Kumelsky ED, Polovinkina VV. Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):320-326. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12750>
- Thaiss CA, Itav S, Rothschild D, et al. Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting weight regain. *Nature*. 2016;540:544–551. doi: <https://doi.org/10.1038/nature20796>
- Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016;529:212–215. doi: <https://doi.org/10.1038/nature16504>
- Lecerf J-M, Dépeint F, Clerc E, et al. Xylo-oligosaccharide (XOS) in combination with inulin modulates both the intestinal environment and immune status in healthy subjects, while XOS alone only shows prebiotic properties. *Br. J. Nutr.* 2012;108:1847–1858. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114511007252>
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027–1031. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* (80-). 2013. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1241214>
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022–1023. doi: <https://doi.org/10.1038/4441022a>
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbiota ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102:11070. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>
- Nadal I, Santacruz A, Marcos A, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecalbacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int. J. Obes.* 2009;33:758–767. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.260>
- Remely M, Tesar I, Hippe B, et al. Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. *Benef. Microbes*. 2015;6:431–439. doi: <https://doi.org/10.3920/BM2014.0104>
- Sze MA, Schloss PD. Looking for a Signal in the Noise: Revisiting Obesity and the Microbiome. *MBio*. 2016;7:e01018-16. doi: <https://doi.org/10.1128/mbio.01018-16>
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541–546. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12506>
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457:480–484. doi: <https://doi.org/10.1038/nature07540>
- Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15:261–273. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0156-z>
- Nehra V, Allen JM, Mailing LJ, et al. Gut Microbiota: Modulation of Host Physiology in Obesity. *Physiology*. 2016;31:327–335. doi: <https://doi.org/10.1152/physiol.00005.2016>
- Roediger WEW. Utilization of Nutrients by Isolated Epithelial Cells of the Rat Colon. *Gastroenterology*. 1982;83:424–429
- Bergman EN. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiol. Rev.* 1990;70:567–590. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.1990.70.2.567>
- Den Besten G, Lange K, Havinga R, et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into hostcarbohydrates and lipids. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013;305:G900–G910. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00265.2013>
- Høverstad T, Midtvedt T. Short-Chain Fatty Acids in Germfree Mice and Rats. *J. Nutr.* 1986;116:1772–1776. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/116.9.1772>
- Agustí A, García-Pardo MP, López-Almela I, et al. Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function. *Front. Neurosci.* 2018;12:155. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00155>
- Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, et al. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr. Diabetes*. 2014;4:e121. doi: <https://doi.org/10.1038/nutd.2014.23>
- Schwierz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *Obesity*. 2010;18:190–195. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- Gogineni V, Morrow L, Malesker M, Gregory P. Probiotics: History and Evolution. *J. Anc. Dis. Prev. Remedies*. 2013;1:1–7. doi: <https://doi.org/10.3920/BM2014.0103>
- Belobrajdi DP, King RA, Christopshersen CT, Bird AR. Dietary resistant starch dose-dependently reduces adiposity in obesity-prone and obesity-resistant male rats. *Nutr. Metab.* 2012;9:93. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-93>
- Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105:16767. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0808567105>
- De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell*. 2014;156:84–96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.016>
- Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61:364. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1019>
- Zaibi MS, Stocker CJ, O'Dowd J, et al. Roles of GPR41 and GPR43 in leptin secretory responses of murine adipocytes to short chainfatty acids. *FEBS Lett.* 2010;584:2381–2386. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.04.027>
- Forbes S, Stafford S, Coope G, et al. Selective FFA2 Agonism Appears to Act via Intestinal PYY to Reduce Transit and Food Intake but Does Not Improve Glucose Tolerance in Mouse Models. *Diabetes*. 2015;64:3763. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-0481>
- Zhou J, Martin RJ, Tulley RT, et al. Dietary resistant starch upregulates total GLP-1 and PYY in a sustained day-longmanner through fermentation in rodents. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008;295:E1160–E1166. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90637.2008>
- Chambers ES, Viardot A, Psichas A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colonon appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2015;64:1744. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913>
- Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat. Commun.* 2014;5:3611. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>
- Li Z, Yi C-X, Katiraei S, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut*. 2018;67:1269. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314050>
- Goswami C, Iwasaki Y, Yada T. Short-chain fatty acids suppress food intake by activating vagal afferent neurons. *J. Nutr. Biochem.* 2018;57:130–135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.03.009>
- Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate Improves Insulin Sensitivity and Increases Energy Expenditure in Mice. *Diabetes*. 2009;58:1509. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-1637>
- Sahuri-Arisoylu M, Brody LP, Parkinson JR, et al. Reprogramming of hepatic fat accumulation and 'browning' of adipose tissue by the short-chain fatty acid acetate. *Int. J. Obes.* 2016;40:955–963. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.23>
- Kondo T, Kishi M, Fushimi T, Kaga T. Acetic Acid Upregulates the Expression of Genes for Fatty Acid Oxidation Enzymes in Liver To Suppress Body Fat Accumulation. *J. Agric. Food Chem.* 2009;57:5982–5986. doi: <https://doi.org/10.1021/jf900470c>
- Den Besten G, Bleeker A, Gerdling A, et al. Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR γ -Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation. *Diabetes*. 2015;64:2398. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>

42. Canfora EE, van der Beek CM, Jocken JWE, et al. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energymetabolism in overweight/obese men: A randomized crossover trial. *Sci. Rep.* 2017;7:2360. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02546-x>
43. Chambers ES, Byrne CS, Aspasia K, et al. Acute oral sodium propionate supplementation raises resting energy expenditure and lipid oxidation in fasted humans. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20:1034–1039. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13159>
44. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2013;14:232–244. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12003>
45. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, et al. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor α , interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. *J. Endocrinol. Investig.* 2007;30:210–214. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03347427>
46. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444:860–867. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05485>
47. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of Obesity and Diet-Induced Insulin Resistance with Salicylates or Targeted Disruption of Ikk β . *Science.* 2001;293:1673. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1061620>
48. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat. Med.* 2012;18:363–374. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2627>
49. Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS ONE.* 2007;2:e1308. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001308>
50. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes.* 2007;56:1761. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
51. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003;361:512–519. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12489-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12489-0)
52. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013;110:9066–9071. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>
53. Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, et al. Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008;295:G1025–G1034. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90227.2008>
54. Shen TY, Qin HL, Gao ZG, et al. Influences of enteral nutrition combined with probiotics on gut microflora and barrier function of rats with abdominal infection. *World J. Gastroenterol.* 2006;12:4352. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i27.4352>
55. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: The role of butyrate on colonic function. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008;27:104–119. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x>
56. Topping DL, Clifton PM. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. *Physiol. Rev.* 2001;81:1031–1064. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1031>
57. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* 2011;3:858–876. doi: <https://doi.org/10.3390/nu310058>
58. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity:Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *J. Obes.* 2016;2016:7353642. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/7353642>
59. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes.* 2008;57:1470. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
60. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007;292:E740–E747. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00302.2006>
61. Pearson J, Brownlee I. The Interaction of Large Bowel Microflora with the Colonic Mucus Barrier. *Int. J. Inflamm.* 2010;2010:321426. doi: <https://doi.org/10.4061/2010/321426>
62. Clemente-Postigo M, Oliva-Olivera W, Coin-Aragüez L, et al. Metabolic endotoxemia promotes adipose dysfunction and inflammation in human obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2018;316:E319–E332. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00277.2018>
63. Harte AL, Varma MC, Tripathi G, et al. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2012;35:375–382. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1593>
64. Bota W, Qingmin K, Xiu L, et al. A High-Fat Diet Increases Gut Microbiota Biodiversity and Energy Expenditure Due to Nutrient Difference. *Nutrients.* 2020;20:12. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12103197>
65. Гапонов А.М., Волкова Н.И., Ганенко Л.А., и др. Особенности микробиома толстой кишки у пациентов с ожирением при его различных фенотипах. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2021. — Т.98. — №2 — С.144-155. [Gaponov AM, Volkova NI, Ganenko LA, et al. Characteristics of the colonic microbiome in patients with different obesity phenotypes. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2021;98(2):144-155 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-66>
66. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, et al. Insight into the prebiotic concept: Lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut.* 2013;62:1112. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303304>
67. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and the therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin. Exp. Immunol.* 2015;179:363–377. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12474>
68. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009;58:1091. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2008.165886>
69. Posovszky C, Wabitsch M. Regulation of Appetite, Satiation, and Body Weight by Enteroendocrine Cells. Part 2: Therapeutic Potential of Enteroendocrine Cells in the Treatment of Obesity. *Horm. Res. Paediatr.* 2015;83:11–18. doi: <https://doi.org/10.1159/000369555>
70. Cani PD, Hoste S, Guiot Y, Delzenne NM. Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *Br. J. Nutr.* 2007;98:32–37. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114507691648>
71. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietyogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;90:1236–1243. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28095>
72. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89:1751–1759. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27465>
73. Chambers ES, Byrne CS, Morrison DJ, et al. Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: A randomised cross-over trial. *Gut.* 2019;68:1430. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318424>
74. Tschrüter O, Fritzsche A, Thamer C, et al. Plasma Adiponectin Concentrations Predict Insulin Sensitivity of Both Glucose and Lipid Metabolism. *Diabetes.* 2003;52:239. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.239>
75. Alligier M, Dewulf EM, Salazar N, et al. Positive interaction between prebiotics and thiazolidinedione treatment on adiposity in diet-induced obese mice. *Obesity.* 2014;22:1653–1661. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20733>
76. Thorburn A, Muir J, Projeto J. Carbohydrate fermentation decreases hepatic glucose output in healthy subjects. *Metabolism.* 1993;42:780–785. doi: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(93\)90249-N](https://doi.org/10.1016/0026-0495(93)90249-N)
77. Berggren AM, Nyman EMGL, Lundquist I, Björck IME. Influence of orally and rectally administered propionate on cholesterol and glucose metabolism in obese rats. *Br. J. Nutr.* 1996;76: 287–294. doi: <https://doi.org/10.1079/BJN19960032>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Яцков Игорь Анатольевич**, к.м.н. [**Igor A. Yatskov**, PhD]; адрес: Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина 5/7 [address: 295051, Lenin boulevard 5/7, Simferopol, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>; ScopusAuthorID: 57218873902; eLibrarySPIN: 2395-5710; e-mail: egermd@mail.ru

Климчук Анастасия Васильевна, к.м.н. [Anastasia V. Klimchuk]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1577-7077>; eLibrary SPIN: 9731-0233; e-mail: anastasiya-klim@mail.ru

Ивашкова Екатерина Олеговна [Ekaterina O. Ivashkova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8235-7315>; eLibrary SPIN: 5677-9268; e-mail: ivashkova.catya@yandex.ru

Коновалова Полина Сергеевна [Polina S. Konovalova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5175-4468>; eLibrarySPIN: 2750-2928; e-mail: ponyllin@bk.ru

Крицкая Дарья Владимировна [Daria V. Kritskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1828-5496>; Scopus Author ID: 1233361; eLibrary SPIN: 3041-7297; e-mail: dari.kritccc@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Климчук А.В., Крицкая Д.В., Ивашкова Е.О., Коновалова П.С., Яцков И.А. Патофизиологические взаимосвязи метаболического синдрома и микробиоты кишечника // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №3. — С. 222-228. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13097>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimchuk AV, Kritskaya DV, Ivashkova EO, Konovalova PS, Yatskov IA. Pathophysiologic interrelationships of metabolic syndrome and gut microbiota. *Obesity and metabolism*. 2025;22(3):222-228. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13097>