

Оценка состояния микробиома у лиц пожилого возраста с нарушениями углеводного и липидного обмена методом микробиом-ассоциированной экспосомики

С. Л. Безродный^{1,3} , С. Г. Марданлы² , А. М. Затевалов³ , В. В. Помазанов² , Э. Р. Мехтиев³ 

¹ ЗАО Эколаб, ул. Свердлова, 11, г. Электрогорск, Московская обл., 142530 Россия

² Государственный гуманитарно-технологический университет, Зеленая ул., 22, г. Орехово-Зуево, Московская обл., 142611 Россия

³ Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, ул. Адмирала Макарова, 10, Москва, 125212 Россия

АННОТАЦИЯ

Проведены биохимический анализ крови и исследование химического состава образцов крови 163 пациентов в возрасте 45–90 лет с сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемиями. В крови определяли концентрации жирных кислот, альдегидов, стиролов, имеющих микробное происхождение, а также уровни глюкозы, триглицеридов, холестерина, липидов низкой и высокой плотности. Химический состав крови определяли методом газовой хромато-масс-спектрометрии. По концентрациям жирных кислот, альдегидов, стиролов рассчитывали суммарную молярную концентрацию малых молекул микробного происхождения (Small molecules originating from microbes, SMOM), концентрацию октадеценового альдегида (18a), суммарную концентрацию гидроксикислот, производных гидроксильного остатка липида А, бактериального эндотоксина (3ОН-FA) и сгруппированные суммарные концентрации химических соединений микробного происхождения, определяющих представительство основных четырех филоотипов микробиома человека: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Firmicutes*.

В результате исследования были получены данные об увеличении суммарной концентрации химических соединений, концентрации октадеценового альдегида и концентрации 3ОН-FA у пациентов при нарушении углеводного обмена по типу сахарного диабета 2-го типа. Снижение представленности *Bacteroidetes* отмечали при нарушении углеводного обмена и снижение представленности *Proteobacteria* и *Firmicutes* – при нарушении углеводного и липидного обменов, а также увеличение представленности *Actinobacteria* – при нарушении липидного обмена, в том числе сочетанного с нарушением углеводного обмена. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и в контрольной группе отмечена обратная корреляция между представленностью *Firmicutes* и уровнем глюкозы в крови. В группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа отмечена прямая корреляция представленности *Bacteroidetes* и уровня триглицеридов в крови.

При нарушениях липидного обмена не выявлено ни статистически значимых изменений концентраций микробных маркеров в крови пациентов, ни статистически значимых корреляционных связей биохимических параметров крови и представленности филоотипов микробиома.

Ключевые слова: микробиом, экспосомика, филоотипы, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия

***Автор, ответственный за переписку:** Затевалов Александр Михайлович, д. б. н., гл. н. с. лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, ул. Адмирала Макарова, 10, Москва, 125212 Россия, e-mail: zatevalov@mail.ru

Цитирование: Безродный СЛ, Марданлы СГ, Затевалов АМ, Помазанов ВВ, Мехтиев ЭР. Оценка состояния микробиома у лиц пожилого возраста с нарушениями углеводного и липидного обмена методом микробиом-ассоциированной экспосомики. MIR J 2022; 9(1), 9–17. doi: 10.18527/2500-2236-2022-9-1-9-17.

Получена: 13 января 2022

Принята к печати: 22 февраля 2022

Опубликована: 24 марта 2022

Авторские права: © 2022 Безродный и др. Эта статья публикуется в свободном доступе в соответствии с лицензией Creative Commons AttributionNonCommercial-ShareAlike 4.0 International Public License (CC BY-NC-SA), которая позволяет неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любых носителях при условии, что указываются автор и источник публикации, а материал не используется в коммерческих целях.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнялось в рамках научной тематики КДЦ ОСП «Российский геронтологический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России и ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора



Estimation of the state of the microbiome in the elderly with impairments of carbohydrate and lipid exchange by the method of microbiome-associated exposomics

Svyatoslav L. Bezrodny^{1,3} , Seyfaddin G. Mardanly² , Alexander M. Zatevalov³ ,
Vladimir V. Pomazanov² , Emil R. Mekhtiyev³ 

¹Ecolab ZAO, 11, Sverdlova str., Electrogorsk, Moscow Region, 142530 Russia

²State University of Humanities and Technology, 22, Zelenaya str., Orekhovo-Zuevo, Moscow Region, 142611 Russia

³G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, 10, Admiral Makarov str., Moscow, 125212 Russia

ABSTRACT

A biochemical analysis of blood and a study of the chemical composition of the blood samples of 163 people 45–90 years old with type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia was conducted. The concentrations of the following compounds in the blood were determined: fatty acids, aldehydes, and styrenes of microbial origin as well as the levels of glucose triglycerides, cholesterol, and lipids of low and high density. The chemical composition of blood was determined by gas chromatography-mass spectrometry. The concentrations of fatty acids, aldehydes, and styrenes were used to calculate the total molar concentration of chemical compounds, the concentration of octadecene aldehyde (18a), the total concentration of hydroxy acids of derivatives of the hydroxyl residue of lipid A of bacterial endotoxin (3OH-FA), and the grouped total concentrations of chemical compounds of microbial origin, which determine the representation of the main four phylotypes of the human microbiome: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, and *Firmicutes*.

As a result of the study, data were obtained on an increase in the total concentration of chemical compounds, the concentration of octadecene aldehyde, and the concentration of 3OH-FA in violation of carbohydrate metabolism by the type of diabetes mellitus type 2. There was a decrease in the representation of *Bacteroidetes* in violation of carbohydrate metabolism and a decrease in the representation of *Proteobacteria*, *Firmicutes* in violation of carbohydrate and lipid metabolism, and an increase in the representation of *Actinobacteria* in violation of lipid metabolism, including those combined with a violation of carbohydrate metabolism.

In patients with type 2 diabetes mellitus and in the control group, there was an inverse correlation between the presence of *Firmicutes* and blood glucose levels. In the type 2 diabetes mellitus group, there was a direct correlation between the representation of *Bacteroidetes* and the level of triglycerides in the blood.

In patients with lipid metabolism disorders, we did not reveal statistically significant changes in the concentrations of microbial markers in the blood of patients nor statistically significant correlations between the biochemical blood parameters and the representation of microbiome phylotypes.

Keywords: microbiome, exposomics, phylotypes, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia

***For correspondence:** Dr. Alexander Zatevalov, G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, 10, Admiral Makarov str., Moscow, 125212 Russia, [e-mail: zatevalov@mail.ru](mailto:zatevalov@mail.ru)

Citation: Bezrodny SL, Mardanly SG, Zatevalov AM, Pomazanov VV, Mekhtiyev ER. Estimation of the state of the microbiome in the elderly with impairments of carbohydrate and lipid exchange by the method of microbiome-associated exposomics.

MIR J 2022; 9(1), 9–17. doi: 10.18527/2500-2236-2022-9-1-9-17.

Received: January 1, 2022

Accepted: February 22, 2022

Published: March 24, 2022

Copyright: © 2022 Bezrodny et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Public License (CC BY-NC-SA), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, as long as the material is not used for commercial purposes, provided that the original author and source are cited



Conflict of interest: The authors have no commercial or financial interests.

Funding: The study was conducted within the framework of the scientific topics of the Russian Clinical and Research Center of Gerontology (Pirogov Russian National Research Medical University) and G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема роста заболеваемости сахарным диабетом способствует поиску новых возможностей профилактики и терапии этого хронического системного заболевания на уровне взаимосвязи макроорганизм – микробиота [1]. Развитие технологий системной биологии, таких как геномика, протеомика и метаболомика (ОМИКС-технологии), в изучении микробиома и метаболома макроорганизма позволяет расширить возможности предиктивной диагностики и интегральной оценки состояния системы макроорганизм – микробиом, учитывая качественный и количественный состав микробиоты и ее влияние на метаболические процессы организма человека [2,3].

Кровь человека насыщена микробными метаболитами, которые находятся в динамическом равновесии с внутриклеточными метаболитами, продуцируемыми клетками человека [4]. Также в крови присутствуют химические соединения, привнесенные извне с пищей, водой, вдыхаемым воздухом, и вещества, продуцируемые микробиотой, которые являются продуктами лизиса микроорганизмов. Все эти химические соединения составляют метаболом человека, который разделяется на метаболом собственных клеток и экспосом – то, что привнесено извне и также влияет на метаболические процессы макроорганизма. Изучение влияния экспосома на метаболизм человека с помощью системного подхода и методов многомерной статистики развилось в одну из новых самостоятельных технологий – экспосомику. Ядро экспосома составляют метаболиты микроорганизмов и продукты лизиса микроорганизмов [5]. Липидный состав микроорганизмов высокоспецифичен, что позволяет идентифицировать бактерии по химическому составу [6]. Определение концентрации тех или иных молекул в крови дает возможность исследовать микробиом-ассоциированный экспосом – концентрации химических соединений микробного происхождения, несущих в себе информацию об изменении соотношений микроорганизмов в микробиоме, о проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), об интенсивности воспалительных процессов и других процессах взаимодействия микробиома и макроорганизма [6].

Цель работы – с помощью критериев микробиом-ассоциированной экспосомики провести интегральную оценку состояния микробиома у лиц пожилого возраста с нарушениями липидного и углеводного обмена. Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи: 1) определить особенность взаимодействия микробиома и макроорганизма по интегральным показателям

эндотоксими, а также по соотношению химических соединений, характеризующих активность основных флотипов микробиома человека, оценить структуру микробиома при нарушениях липидного и углеводного обмена; 2) установить взаимосвязь между биохимическими параметрами крови и показателями микробиом-ассоциированной экспосомики при нарушениях липидного и углеводного обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Объектом исследования служили образцы крови, взятые однократно у пациентов амбулаторного приема, обратившихся в консультационно-диагностический центр ОСП «Российский геронтологический центр» РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Исследование проводилось в рамках научной тематики «Активное долголетие» Российского геронтологического центра. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Всего было исследовано 163 образца крови от пациентов со средним возрастом 68.1 ± 1.7 лет, из них 48 (29 %) женского и 115 (71 %) мужского пола. Распределение в опытной группе и группе сравнения по возрасту, гендерному признаку и массе тела не имело статистически значимых отличий. Все пациенты находились на сахароснижающей терапии препаратами сульфонилмочевины и бигуанидами. Пациенты в тяжелом критическом состоянии, а также на терапии инсулином были из исследования исключены. К критериям исключения относилось также наличие тяжелой кишечной инфекции. Образцы крови были разделены на 4 группы в зависимости от типа нарушения обмена веществ (Таблица 1).

Диагнозы были поставлены врачом-эндокринологом по результатам клинико-anamnestического обследования и биохимическим анализам крови. Гендерные различия не учитывались.

Биохимический анализ крови пациентов

У пациентов определяли уровни следующих биохимических показателей: концентрации в крови глюкозы, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Венозную кровь, собранную натощак (не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи), центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин,

Таблица 1. Обозначение и численность групп пациентов

Обозначение группы	Численность группы, чел.	Описание пациентов
СД2+ДЛП	67	Сочетание дислипидемии и сахарного диабета 2-го типа. Пациенты с сочетанным нарушением углеводного и липидного обмена
ДЛП	39	Дислипидемия. Пациенты с нарушением липидного обмена
СД2	39	Сахарный диабет 2-го типа. Пациенты с нарушением углеводного обмена
К	18	Контрольная группа. Пациенты без нарушений углеводного и липидного обмена

СД2 – сахарный диабет второго типа, ДЛП – дислипидемия, К – контроль

при температуре 15 °С. Полученную плазму крови исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе «Advia 1800 Siemens Healthcare Diagnostics» (США – Германия) согласно инструкции производителя.

Определение концентраций малых молекул микробного происхождения в крови

Метилсилильные производные жирных кислот, альдегидов и стеринов хроматографировали с использованием высокоэффективных капиллярных колонок длиной 50 м с метилсиликоновой неподвижной фазой на газовом хроматографе с квадрупольным масс-спектрометром с ионизацией электронами (70 эВ).

Выбранные соединения относились к 5 группам химических соединений с длиной углеродной цепи от 10 до 26 атомов углерода. Насыщенные альдегиды определяли в гомологическом ряду: от тетрадеканового (14а) до 11-октадеценевого (18:1d11а) альдегида; гидроксикислоты от 2-гидроксилауриновой (2h12) до 2-гидроксигексакозановой (2h26); насыщенные жирные кислоты от декановой (10:0) до эйкозеновой (20:0) кислоты; ненасыщенные жирные кислоты от изомиристиновой (i14) до цис-вакценовой (18:1d11) кислоты; стерины: кампестерол, β-ситостерол и Ергостерол [7].

Суммарный пул выбранных реперов определяли суммированием всех концентраций определяемых химических соединений. Представленность фило-типов *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Firmicutes* определяли суммированием значений представленности всех микроорганизмов, относящихся к соответствующим филотипам [8, 9].

Микробный маркер бактериального плазмодогена определяли по концентрации октадеценевого альдегида (18:1а), который входит в состав клеточной стенки микроорганизмов – представителей индигенной нормобиоты – родов *Bifidobacterium* spp. и *Eubacterium* spp. [10]. Микробный маркер бактериального эндотоксина в крови определяли как сумму концентраций гидроксикислот: 3h12, 2h12, hi13, 3h13, 3h14, 2h14, 2hi15, 3hi15, h16, 3hi17, h18, h15, которые характеризуют количество липополисахаридов (ЛПС) клеточной стенки

грамотрицательных баЕ *Haemophilus*, *Sphingomonas*, *Flavobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bacteroides fragilis*, *Helicobacter pylori* [11].

Статистические методы

В работе применяли методы вариационной статистики с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0.05$. Для оценки соответствия полученных результатов теоретической гипотезе использовали критерий согласия Пирсона (χ^2). Расчеты проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интегральную оценку нарушений углеводного (СД2) и липидного (ДЛП) обмена, а также сочетания их обоих (СД2+ДЛП) у пациентов характеризовали общими изменениями системы макроорганизм – микробиота. Для интегральной оценки структуры микробиома человека использовано определение концентрации октадеценевого альдегида, который входит в состав клеточной стенки *Bifidobacterium* spp. и *Eubacterium* spp. – основных источников бактериального плазмодогена, суммарной концентрации гидроксикислот производных гидроксильного остатка липида А бактериального эндотоксина (3ОН–fatty acids – 3ОН-FA), а также суммарной концентрации малых молекул микробного происхождения (Small molecules originating from microbes, SMOM) в крови. Результаты сравнения представлены на Рис. 1.

На Рис. 1 показано, что статистически значимое изменение концентраций октадеценевого альдегида 18а и суммы гидроксикислот 3ОН-FA, а также показателя суммарной концентрации SMOM были характерны только для групп СД2 и СД2+ДЛП. При нарушении углеводного обмена суммарная концентрация SMOM увеличивалась в 2 раза, а при сочетании нарушений углеводного и липидного обмена SMOM увеличивалась в 1.5 раза. При нарушении углеводного обмена концентрация 18а увеличивалась в 3 раза,

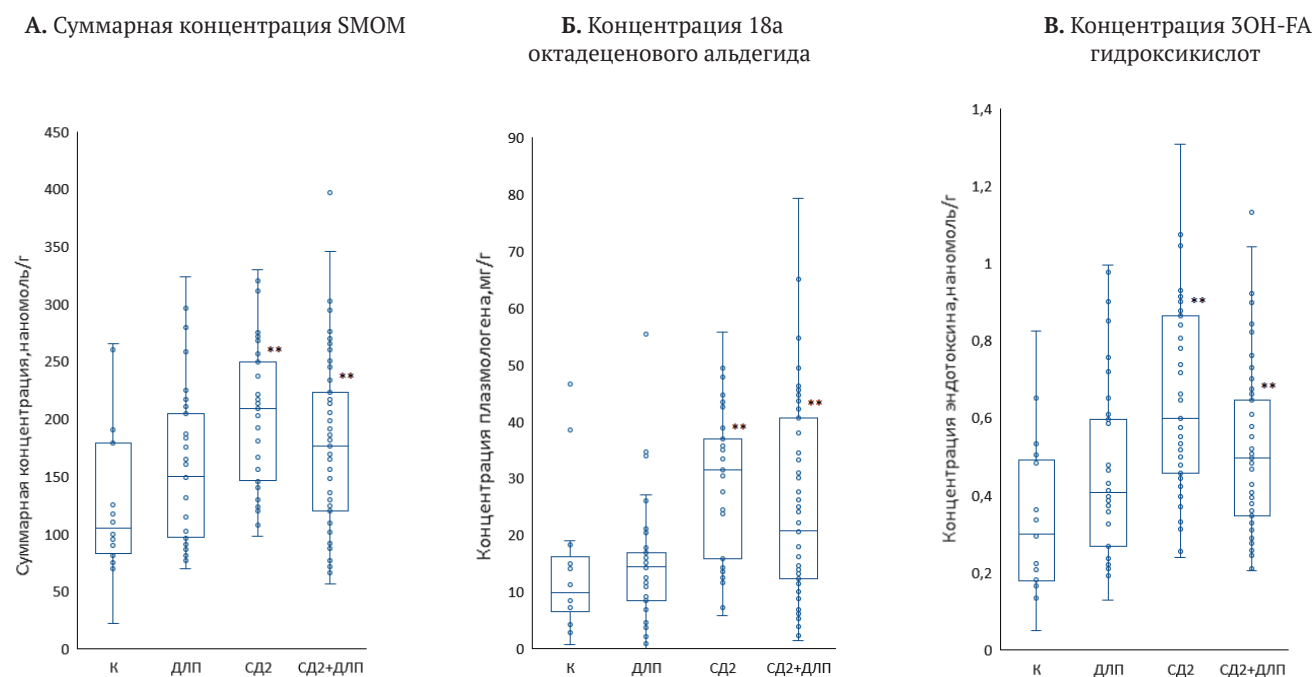


Рис. 1. Интегральные показатели состояния микробиома человека при нарушениях углеводного и липидного обмена. Концентрации на графиках представлены медианой с интерквартильным размахом $M [Q1, Q3]$. Статистически значимые отличия изучаемых групп от группы К определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни, (**) означает $p < 0.01$.

а при сочетании нарушений углеводного и липидного обмена – в 2 раза. При нарушении углеводного обмена концентрация 3ОН-ФА увеличивалась в 2 раза, а при сочетании нарушений углеводного и липидного обмена – в 1.5 раза.

По результатам биопсических и морфологических исследований при сахарном диабете установлено, что слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки имеет характерный воспалительный профиль. Слизистая оболочка обильно инфильтрована макрофагами и имеет все признаки иммунной активации. Повышенная инфильтрация слизистой оболочки макрофагами может быть причиной снижения ее барьерной функции [12]. Поэтому именно при сахарном диабете в нашем исследовании наблюдается резкое увеличение концентрации SMOM в крови. Сочетание сахарного диабета и дислипидемии имеет тенденцию к снижению концентрации SMOM, что указывает на снижение проницаемости слизистой оболочки за счет противоположно направленных процессов, протекающих при нарушении углеводного и липидного обмена.

Определение представленности основных 4 фило-типов микробиома человека рассчитывали по соотношению концентраций микробных маркеров соответствующих микроорганизмов и их фило-типов. За основу определения принадлежности соответствующего маркера к микроорганизмам определенного

филотипа были взяты опубликованные ранее данные [10,11,12] (Таблица 2).

Чтобы нивелировать влияние таких процессов, как проницаемость кишечной стенки, активность иммунной системы и др., были взяты относительные концентрации (представленность) компонента. Представленность рассчитывали как долю присутствия каждого компонента в суммарной концентрации всех компонентов в крови. Представленность фило-типов рассчитывали как сумму всех относительных концентраций компонентов клеточной стенки соответствующего фило-типа. Полученное распределение по фило-типам в значительной степени отличается от аналогичных показателей, полученных секвенированием или другими способами, так как пул определяемых концентраций компонентов клеточной стенки ограничен количеством уникальных соединений. Исследование информативности такого подхода также является одной из задач данного исследования. Результаты представленности фило-типов в экспосоме человека приведены на Рис. 2.

На Рис. 2 показано, что при нарушении углеводного обмена снижается представленность *Bacteroidetes* (Рис. 2Б), при нарушении липидного обмена увеличивается представленность *Actinobacteria* (Рис. 2А). При нарушениях углеводного и липидного обмена, а также при их сочетании снижается представленность *Firmicutes* и *Proteobacteria* (Рис. 2В, Г).

Таблица 2. Микробные маркеры флотипов микроорганизмов

Обозначение	Химическое соединение
<i>Actinobacterium</i>	
i18	Изооктадекановая кислота
i17a	Изогептадекановый альдегид
14a	Тетрадекановый альдегид
i14a	Изомиристиновый альдегид
i15	Изопентадекановая кислота
10Me15	10-Метилпентадекановая кислота
i16	Изопальмитиновая кислота
10Me16	10-Метилгексадекановая кислота
a17	Антеизогептадекановая кислота
10Me17	10-Метилгептадекановая кислота
16:1d9t	транс-9-гексадеценная кислота
10Me18	10-Метилоктадекановая кислота
i14	Изомиристиновая кислота
14:1d11	11-Тетрадеценная кислота
<i>Bacteroides</i>	
3h13	3-Гидрокситридекановая кислота
2hi15	2-Гидроксиизопентадекановая кислота
3h16	3-Гидроксипальмитиновая кислота
3hi17	3-Гидроксиизогептадекановая кислота
3h15	3-Гидроксипентадекановая кислота
<i>Firmicutes</i>	
i16a	Изопальмитиновый альдегид
18:1d11a	11-октадеценный альдегид
18:1d9a	9-октадеценный альдегид
i15a	Изопентадекановый альдегид
a15a	Антеизоопентадекановый альдегид
10h18	10-Гидроксистеариновая кислота
a13	Антеизотридекановая кислота
i12	Изолауриновая кислота
a15	Антеизоопентадекановая кислота
a19	Антеизононадекановая кислота
19cyc	Циклононадекановая кислота
20:1d11	11-Эйкозеновая кислота
14:1d9	9-Тетрадеценная кислота
15:1d9	9-Пентадеценная кислота
16:1d7	7-гексадеценная кислота
18:1d11	Цис-вакценовая кислота
16:1d11	11-Гексадеценная кислота
14:1d7	7-Тетрадеценная кислота
Coprostanol	Копростанол
<i>Proteobacterium</i>	
3h12	3-Гидроксилауриновая кислота
2h12	2-Гидроксилауриновая кислота
3hi13	3-Гидроксиизотридекановая кислота
3h14	3-Гидроксимиристиновая кислота
2h14	2-Гидроксимиристиновая кислота
3hi15	3-Гидроксиизоопентадекановая кислота
3h18	3-Гидроксистеариновая кислота
3hi20	3-Гидроксиизоэйкозановая кислота
17cyc	Циклогептадекановая кислота
i17:1d9	9-Изогептадеценная кислота
i16:1d9	9-Изогексадеценная кислота

Результаты исследования корреляционной связи между концентрациями биохимических показателей нарушений углеводного и липидного обмена с представленностью флотипов микроорганизмов приведены в Таблице 3.

По данным, представленным в Таблице 3, можно отметить, что при СД2 есть прямая корреляционная связь между уровнем триглицеридов и представленностью *Bacteroidetes*. Отмечается обратная сильная корреляционная связь в группе сравнения между уровнем глюкозы и представленностью *Firmicutes*. Обратная корреляционная связь, но меньшей силы, отмечается между указанными параметрами в группе СД2. Это может быть связано с разнородностью флотипа *Firmicutes*, который имеет в своем составе микроорганизмы с различными метаболическими путями, обеспечивающими быстрое переключение микробного пищеварения с одного субстрата на другой. При дислипидемии, в том числе сочетанной с сахарным диабетом, корреляционные связи не обнаруживаются.

ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью метода микробиом-ассоциированной экспосомики мы показали, что при нарушении углеводного обмена происходит снижение всех флотипов кроме *Actinobacteria*. В большинстве исследований состояния микробиома при сахарном диабете методом секвенирования отмечали снижение представленности *Bacteroidetes* и увеличение представленности *Firmicutes* [12, 13, 14, 15, 16, 17]. Причиной различных результатов молекулярно-генетических методов и микробиом-ассоциированной экспосомики является различная локализация измерения. Оценка соотношения микроорганизмов в кале указывает на их количество в кишечнике. Соотношение количества микроорганизмов, измеренное по концентрациям SMOM в крови, указывает на соотношение лизированных колоний микроорганизмов в результате встречи микроорганизма с иммунной системой макроорганизма. Также важно отметить, что определение соотношения флотипов методом секвенирования кала, которое рассчитывается из большего количества микроорганизмов, является более точным методом характеристики микробиома, чем микробиом-ассоциированная экспосомика. На результаты, полученные методом микробиом-ассоциированной экспосомики, влияет множество разнонаправленных биохимических процессов, поэтому результат указывает не столько на соотношение флотипов в микробиоме, сколько на соотношение присутствия их SMOM в кровотоке.

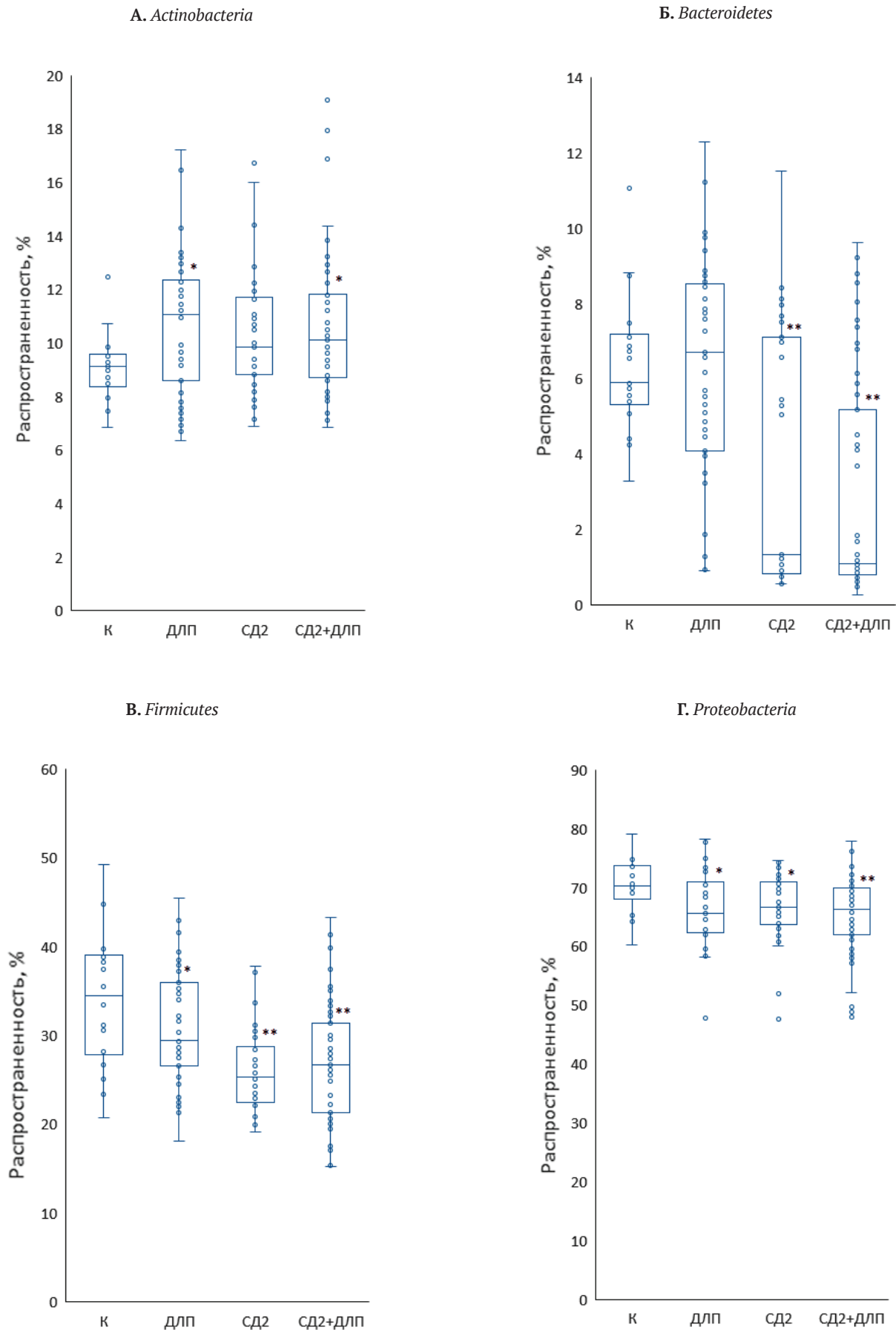


Рис. 2. Распространенность филоципов в экспозоме микробиома при разных вариантах сочетаний состояния углеводного и липидного обмена у лиц пожилого возраста. Распространенность филоципов на графиках представлена медианой с интерквартильным размахом М [Q1, Q3]. Статистически значимые отличия изучаемых групп от группы К определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни, (*) означает $p < 0.05$, (**) означает $p < 0.01$.

Таблица 3. Результаты анализа корреляции концентраций биохимических показателей нарушения углеводного и липидного обмена с представленностью флотипов микроорганизмов

Показатель	ОХС	ТГ	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	Глю- коза	ОХС	ТГ	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	Глю- коза
	Контроль					Дислипидемия				
<i>Actinobacteria</i>	0.21	-0.42	0.29	-0.02	0.55	0.13	0.15	0.10	0.01	-0.15
<i>Bacteroidetes</i>	0.09	-0.46	0.14	0.15	0.64	0.02	0.13	0.15	-0.23	0.26
<i>Proteobacteria</i>	-0.14	0.37	-0.15	-0.22	-0.62	0.02	0.07	-0.04	0.02	0.30
<i>Firmicutes</i>	0.04	0.23	0.03	-0.23	-0.91*	-0.19	0.06	-0.16	-0.22	0.35
	Сахарный диабет 2-го типа					Сахарный диабет 2-го типа при дислипидемии				
<i>Actinobacteria</i>	-0.26	0.10	-0.28	-0.16	0.02	0.07	0.12	-0.04	0.22	0.18
<i>Bacteroidetes</i>	0.03	0.45*	-0.20	0.11	-0.29	0.08	-0.11	0.00	-0.10	-0.31
<i>Proteobacteria</i>	0.18	-0.13	0.29	0.04	0.05	-0.06	-0.08	0.06	-0.23	-0.06
<i>Firmicutes</i>	0.14	0.04	-0.24	-0.07	-0.39*	0.03	-0.04	0.07	-0.10	-0.20

Наличие прямой корреляции между концентрацией измеряемого показателя и представленностью соответствующего флотипа микроорганизмов определяли согласно критерию Пирсона (χ^2), (*) означает $p < 0.05$.

Мы также показали наличие корреляционных связей между соотношением флотипов микробиома и основными биохимическими характеристиками, что указывает на наиболее значимые показатели, характеризующие нарушения углеводного обмена. Установление корреляционной связи не может указывать на прямую причинно-следственную связь этих параметров, но указывает на непосредственное участие микробиоты в патогенезе СД2.

Исследования взаимодействия микробиома и макроорганизма методом микробиом-ассоциированной экспосомики позволяют оценить интегральный результат, включающий изменения соотношений основных флотипов микробиома человека, влияние воспалительных реакций, проницаемости слизистой оболочки различных отделов кишечника и пародонта и другие разнонаправленные процессы. Интегральные критерии – суммарная концентрация SMOM, концентрация октадецевого альдегида 18a и 3ОН-FA – позволяют охарактеризовать бактериальную эндотоксимию при нарушениях углеводного обмена и других патологических процессах.

При нарушениях липидного обмена мы не выявили статистически значимых изменений концентраций микробных маркеров в крови пациентов и

статистически значимых корреляционных связей биохимических параметров крови и представленности флотипов микробиома. При нарушении углеводного обмена мы установили статистически значимое превышение концентраций SMOM в крови в 2–3 раза. Наибольшим (трехкратным) превышением отличался уровень октадецевого альдегида 18a в крови при нарушении углеводного обмена.

Соотношения основных флотипов микробиома в преломлении множества процессов, характеризующих микробиом-ассоциированной экспосомикой, представляют результат в проекции взаимодействия микробиома и макроорганизма. Мы выявили угнетение *Bacteroidetes*, что полностью совпадает с данными влияния сахарного диабета на состояние микробиома человека [18]. Выявлена также прямая корреляционная связь между представленностью *Bacteroidetes* и уровнем триглицеридов при нарушении углеводного обмена. По нашим данным, развитие дислипидемии снижало интенсивность эндотоксимию (общий уровень SMOM), которая развивается при СД2, следовательно, прямая корреляционная связь может указывать на уровень триглицеридов как наиболее значимый фактор дислипидемии, препятствующий развитию сахарного диабета.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. IbAwad SF, Al-Mawali A, Al-Lawati JA, Morsi M, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Forecasting the type 2 diabetes mellitus epidemic and the role of key risk factors in Oman up to 2050: Mathematical modeling analyses. *J Diabetes Investig* 2021; 12(7), 1162-74. doi: 10.1111/jdi.13452.
2. Nicholson JK, Linton JC. Systems biology: Metabonomics. *Nature* 2008; 455(7216), 1054-6 doi: 10.1038/4551054a.
3. Nicholson JK, Linton JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* 1999; 29(11), 1181-9. doi 10.1080/004982599238047.
4. Kolokolova T, Savel'ev O, Sergeev N. Metabolic analysis of human biological fluids by 1H NMR spectroscopy. *J Anal Chem* 2011; 63, 104-20. doi:10.1134/S1061934808020020.
5. Moon Y. Microbiome-Linked Crosstalk in the Gastrointestinal Exposome towards Host Health and Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2016; 19(4), 221-8. doi: 10.5223/pghn.2016.19.4.221.
6. Власов АА, Саликова СП, Гриневич ВБ, Быстрова ОВ, Осипов ГА, Мешкова МЕ. Микробиота кишечника и системное воспаление у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2020; 60(5), 74-82. doi: 10.18087/cardio.2020.5.n859.
7. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol* 2012; 41(1), 24-32. doi: 10.1093/ije/dyr236.
8. Gavini F, Cayuela C, Antoine J-M, Lecoq C, Lefebvre B, Membré J-M, Neut C. Differences in the Distribution of Bifidobacterial and Enterobacterial Species in Human Faecal Microflora of Three Different (Children, Adults, Elderly) Age Groups. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2001; 13(1), 40-5. doi: 10.1080/089106001750071690.
9. He F, Ouwehand AC, Isolauri E, Hosoda M, Benno Y, Salminen S. Differences in Composition and Mucosal Adhesion of Bifidobacteria Isolated from Healthy Adults and Healthy Seniors. *Curr Microbiol* 2014; 43(5), 351-4. doi: 10.1007/s002840010315.
10. Писанов РВ, Шипко ЕС, Дуванова ОВ, Симакова ДИ. Идентификация микроорганизмов с применением газовой хромато-масс-спектрометрии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 2020; 97(4), 356-62. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-8.
11. Безродный СЛ, Марданлы СГ, Затевалов АМ, Терешина ЕВ, Миронов АЮ, Помазанов ВВ. Оценка состояния кишечного микробиоценоза на основе бактериального эндотоксина и плазмалогена у лиц старшего возраста с патологией сахарного диабета 2 типа. *Клиническая лабораторная диагностика* 2021; 66(9), 565-70. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-9-565-570.
12. Ткач СМ, Дорофеева АА. Соотношение основных флотипов кишечной микробиоты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія* 2018; 3(62), 7-14. doi: 10.24026/1818-1384.3(63).2018.142668.
13. Шевелева СА, Куваева ИБ, Ефимочкина НР, Маркова ЮМ, Просянников МЮ. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии. *Вопросы питания* 2020; 89(4), 35-51. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10040.
14. Gorvitovskaia A, Holmes SP, Huse SM. Interpreting Prevotella and Bacteroides as biomarkers of diet and lifestyle. *Microbiome* 2016; 4, 15. doi: 10.1186/s40168-016-0160-7.
15. Matos J, Matos I, Calha M, Santos P, Duarte I, Cardoso Y, Faleiro ML. Insights from Bacteroides Species in Children with Type 1 Diabetes. *Microorganisms* 2021; 9(7), 1436. doi: 10.3390/microorganisms9071436.
16. Liu X, Cheng YW, Shao L, Sun SH, Wu J, Song QH, et al. Gut microbiota dysbiosis in Chinese children with type 1 diabetes mellitus: An observational study. *World J Gastroenterol* 2021; 27(19), 2394-414. doi: 10.3748/wjg.v27.i19.2394.
17. La-Ongkham O, Nakphaichit M, Nakayama J, Keawsonpong S, Nitisinprasert S. Age-related changes in the gut microbiota and the core gut microbiome of healthy Thai humans. *3 Biotech* 2020; 10(6), 276. doi: 10.1007/s13205-020-02265-7.
18. Wang J, Li W, Wang C, Wang L, He T, Hu H, et al. Enterotype Bacteroides Is Associated with a High Risk in Patients with Diabetes: A Pilot Study. *J Diabetes Res* 2020; 2020, 6047145. doi: 10.1155/2020/6047145.