

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-08>

## Функциональная активность микробиоты кишечника, жировой ткани и инкретинов при ожирении в детском возрасте

Ю.Г. Самойлова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
Е.В. Саган<sup>1</sup>,  
О.А. Олейник<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, доцент,  
Д.А. Кудлай<sup>2,3</sup>, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
М.В. Матвеева<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
Д.В. Подчиненова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, доцент,  
М.А. Коваренко<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
И.Н. Ворожцова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
О.А. Павленко<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор  
<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск  
<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)  
<sup>3</sup>Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва  
E-mail: oleynikoa@mail.ru

*Ожирение – многофакторное заболевание. В настоящее время активно изучается влияние микробиоты кишечника на метаболическое здоровье человека. В литературе описываются многие механизмы данного воздействия, основным является синтез короткоцепочечных жирных кислот, которые являются лигандами рецепторов GPR41 и GPR43 для синтеза многих гормонов (инсулин, глюкагон, лептин, ирисин).*

**Цель исследования** – изучить метаболическую активность микробиоты толстого кишечника и ее взаимосвязь с секрецией гормонов жировой ткани, инкретинов у детей с ожирением и избыточной массой тела. В исследовании участвовали 74 ребенка и подростка с избыточной массой тела и ожирением, а также 44 здоровых ребенка, сопоставимых по возрасту и полу. В ходе исследования получены данные о снижении гормональной активности (ирисин, резистин, глюкагон, GLP-1 и GLP-2) на фоне снижения метаболической активности микробиоты, при этом у детей с избыточной массой тела и ожирением отмечалась положительная корреляционная связь с основными гормонами и инкретинами. Снижение метаболической функции микробиоты (в большей степени синтеза масляной кислоты) возможно связано со снижением в рационе детей с ожирением и избыточной массой тела непереариваемых пищевых волокон, а также косвенным образом свидетельствует о снижении количества и (или) активности бутират-продуцирующих бактерий. Механизмы и направления связей между функциональной активностью микробиоты кишечника, гастроинтестинальной системы и некоторыми адипокинами требуют дальнейшего изучения и понимания.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты, инкретины, адипокины, ожирение, дети.

**Для цитирования:** Самойлова Ю.Г., Саган Е.В., Олейник О.А. и др. Функциональная активность микробиоты кишечника, жировой ткани и инкретинов при ожирении в детском возрасте. Врач. 2022; 33 (8): 41–45. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-08>

В течение последних десятилетий ожирение в детском возрасте принимает размеры эпидемии [1]. В основе патогенеза избыточной массы тела и ожирения лежит нарушение энергетического баланса между потребляемыми и расходуемыми калориями [2, 3], связанным с влиянием многих факторов (несбалансированное высококалорийное питание с низким содержанием пищевых волокон, витаминов, минералов, микроэлементов; прогрессирующая гипокinezия во всех сферах жизни современного человека) [1]. Одним из важных факторов, широко обсуждаемых в последние годы и способствующих развитию ожирения, является нарушение состава кишечной микробиоты (КМБ) [4–6]. Метаболические нарушения в организме ребенка начинают развиваться до появления изменений в клинико-лабораторных показателях, что подтверждается многими исследованиями [2–5, 7]. В настоящее время активно изучается влияние КМБ на многие метаболические процессы, в том числе углеводный и жировой обмен [1, 2, 4, 7–9]. Механизмы, с помощью которых осуществляется данное влияние, активно изучаются, одним из основных является осуществление эффективной «коммуникации» между бактериями и организмом хозяина через селективные метаболиты бактерий, прежде всего короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК; *Faecal short-chain fatty acids*) [10–12]. По данным ряда авторов, независимо от индивидуальных различий в составе КМБ кишечный микробиоценоз у каждого человека функционирует как целая экосистема и метаболический орган, который обеспечивает необходимое количество и профиль КЦЖК [10]. КЦЖК выполняют как локальные (участвуют в сохранении целостности структуры слизистой оболочки толстой кишки и поддержании ее функциональной активности), так и системные эффекты (участвуют в трансэпителиальном транспорте ионов натрия, являются «универсальной» сигнальной молекулой, участвующей в активации и/или ингибировании локальных и системных нейронных и гормональных цепей, индуцируя множество физиологических и клинических эффектов, в том числе и синтез нейромедиаторов, инкретинов [GLP-1 и 2], инсулина, лептина и др.) [8, 10, 13–16]. Последние эффекты КЦЖК осуществляют путем активации двух типов рецепторов GPR41 и GPR43 (рецепторы FFAR2 и FFAR3 – рецепторы свободных жирных кислот, связанные с G-белком), которые экспрессируются в печени, желудочно-кишечном тракте, мышцах, белой жировой ткани,  $\beta$ -жировых клетках и  $\alpha$ -клетках поджелудочной железы [13, 17]. Таким образом, изучение причинно-следственных взаимоотношений метаболитов КМБ и гормональной активности поможет в поиске патогенетических путей воздействия на прогрессирование ожирения и его осложнений в детском возрасте.

Цель и задачи исследования – изучить метаболическую активность микробиоты толстого кишечника и ее взаимосвязь с уровнем инкретинов, адипокинов и гормонов поджелудочной железы, регулирующих углеводный обмен, у детей с ожирением и избыточной массой тела.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное сравнительное исследование. **Критерии включения:** дети и подростки в возрасте от 6 до 18 лет с экзогенно-конституциональным ожирением различной степени; подписанное информированное согласие на участие в протоколе (разрешение Этического комитета ФГБОУ ВО Сибирского государственного медицинского университета №6905/1 от 26.11.2018). **Критерии исключения:** наличие у па-

циента вторичных форм ожирения, наследственных синдромов с ожирением и заболеваний, требующих назначения антибактериальных, слабительных, гормональных препаратов, указание в анамнезе ребенка на клинически значимые сопутствующие заболевания внутренних органов, регистрация лабораторно подтвержденной глистной инвазии, применение антибактериальных препаратов в период  $\leq 3$  мес до исследования.

Общее число обследованных составило 118 человек (рис. 1). В основную группу включили 74 ребенка, из них 38 (51,3%) мальчиков и 36 (48,6%) девочек; средний возраст детей – 12,1 (10,8; 14,6) года.

Среди девочек избыточная масса тела выявлена у 7 (19,4%) пациенток, ожирение I степени – у 5 (13,8%), ожирение II степени – у 12 (33,6%), ожирение III степени – у 9 (25%), ожирение IV степени – у 3 (8,3%). Среди мальчиков избыточная масса тела выявлена у 5 (13%) пациентов, ожирение I степени – у 6 (16%), ожирение II степени – у 10 (26,3%), ожирение III степени – у 13 (34,2%), морбидное ожирение – у 4 (10,5%). Группу контроля составили 44 условно здоровых ребенка и подростка без острых и тяжелых хронических заболеваний с нормальной массой тела (величина стандартного отклонения [standart deviation score – SDS] индекса массы тела [ИМТ]  $\leq 1,0$ ; критерий ВОЗ), в том числе 26 (59,09%) мальчиков (из них младше 10 лет – 14 детей, старше 10 лет – 12) и 18 (40,9%) девочек (младше 10 лет – 5 детей, старше 10 лет – 13); средний возраст – 13,1 (10,5; 13,8) года. У всех участников исследования оценивалось половое развитие по Таннеру: допубертатное развитие (0–I стадия) наблюдалось у 34 (28,9%) детей, пубертатное (II–IV стадия) – у 84 (71,1%).

Результаты лабораторных методов исследования метаболической активности КМБ и уровня исследованных гормонов в группах, различных по возрасту, полу и степени ожирения, не показали достоверных отличий, поэтому принято решение об объединении групп. В результате дальнейшее сравнение проводилось между группой детей с ожирением и избыточной массой тела, SDS ИМТ  $> 1$  (основная группа) и группой детей с нормальной массой тела, SDS ИМТ от -1 до 1 (контрольная группа).

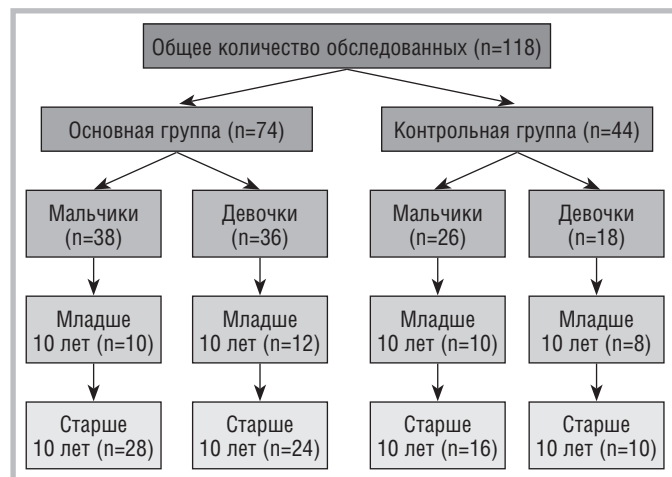


Рис. 1. Схема распределения пациентов по гендерным и возрастным подгруппам

Fig. 1. A plot of the distribution of patients by gender and age subgroups

Антропометрическая оценка включала измерение роста с точностью до 0,1 см, массы тела с точностью до 0,1 кг без обуви и верхней одежды на весах. Расчет SDS ИМТ и SDS роста осуществлялся с помощью программного обеспечения, разработанного ВОЗ – Anthroplus WHO (для детей от 6 до 19 лет), использовалась формула:

$$SDS\ ИМТ = \frac{(x - X)}{SD}$$

где  $x$  – показатель ИМТ ребенка;  $X$  – средний показатель ИМТ для данного возраста и пола;  $SD$  – стандартное отклонение показателя ИМТ для данного пола и возраста (URL: [www.who-anthroplus.informer.com](http://www.who-anthroplus.informer.com)).

Исследование КЦЖК в кале проводилось с помощью метода газовой масс-спектрометрии на хроматографе с цифровым управлением параметрами режима и обработки данных (Хромос ГХ-1000) в лаборатории Гемотест (Томск) [18], разработанного М.Д. Ардатской и соавт. Данный метод биохимического исследования кала основан на определении в фекалиях КЦЖК, являющихся метаболитами в основном анаэробной микрофлоры: уксусной (C2), пропионовой (C3), масляной (C4), изомаляной (ИзоC4), валериановой (C5), изовалериановой (ИзоC5), капроновой (C6) и изокапроновой (ИзоC6) [6, 18]. Определялись общая концентрация кислот C2–C6 и суммарное содержание их изомеров (ИзоCn), а также относительное содержание кислот C2–C4 (уксусной, пропионовой, масляной) (т.е. доленое участие кислоты в общем пуле кислот с длиной цепи атомов углерода C2–C4:  $pCn = Cn/C2+C3+C4$ ). Для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника рассчитывался анаэробный индекс (АИ) – отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным:  $C3+C4/C2$ . Процентное содержание ацетат/пропионат/бутират в кишечнике в норме составляет C2:C3:C4=60%:20%:20%=3:1:1 [6].

Уровни инсулина, ирисина, резистина, глюкагоноподобного пептида типа 1 и 2 (GLP-1 и GLP-2) оценены методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием лабораторных наборов фирмы Claud Clone Corporation (США) на анализаторе иммуноферментных реакций Униплан (Россия), концентрацию лептина определяли по принципу ферментной амплификации одностадийного «сэндвичного» ИФА с использованием набора DSL-10-23100 ACTIVE Human Leptin ELISA в сыворотке венозной крови.

Для статистического анализа использованы методы биомедицинской статистики IBM SPSS. Проведен сравнительный и описательный анализ количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывались средние значения и среднеквадратичное отклонение. Для количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывались медианы и квартили (Me [Q25; Q75]). Проверка на нормальность распределения признаков осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Сравнение выборок проводилось с применением непараметрических тестов – U-критерия Манна–Уитни и  $\chi^2$ . Для оценки взаимосвязи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Для выявления зависимости между количественными и качественными признаками применялась мультиномиальная логистическая регрессия. Различия считались достоверными (статистически значимыми) при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам оценки метаболической активности КМБ у детей с ожирением отмечалось снижение в несколько раз абсолютного содержания уксусной (С2), пропионовой (С3), масляной (С4) кислот по сравнению с контрольной группой. Из суммарных показателей у детей основной группы были снижены уровень ИзоСп, суммарное содержание С2+С3+С4+С5+С6+ИзоС4+ИзоС5+ИзоС6. При анализе расчетных показателей выявлено снижение АИ в 1,3 раза у детей с ожирением, при этом отмечалось повышение показателей ИзоСп/Сп и ИзоС5/С5 по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Соотношение содержания ацетат/пропионат/бутират в кишечнике по абсолютным показателям в группе детей с избыточной массой тела и ожирением составило 4,7:1:1, в группе детей без нарушений массы тела – 3,1:1:1.

По результатам оценки гормональных показателей крови у пациентов основной группы статистически достоверно были снижены уровни GLP-1, GLP-2, глюкагона и резистина (табл. 2).

У детей с ожирением наблюдался значительно более высокий уровень концентрации инсулина и лептина в крови. Достоверных отличий в показателях С-пептида и ирисина у представителей основной и контрольной групп не выявлено.

В основной группе анализ взаимосвязи показателей, характеризующих метаболическую активность КМБ, и уровня некоторых гормонов показал слабую положительную корреляцию между всеми показателями, характеризующими метаболическую активность КМБ, и уровнем GLP-1, наибольшая взаимосвязь была для таких показателей как относительное содержание уксусной кислоты, суммарное содержание КЦЖК и АИ ( $r=0,26$ ). Напротив, в контрольной группе регистрировалась отрицательная корреляция между аналогичными показателями, которая была наибольшей для относительного содержания пропионовой кислоты ( $r=-0,45$ ), уровня масляной кислоты ( $r=-0,46$ ;  $r=-0,41$ ), а также суммарного содержания КЦЖК с разветвленной цепью ( $r=-0,40$ ;  $r=-0,44$ ) и АИ ( $r=-0,45$ ) (рис. 2). В основной группе взаимосвязь уровня GLP-2 и КЦЖК была средней отрицательной силы практически для всех показателей кроме относительного содержания пропионовой кислоты ( $r=-0,54$ ) и АИ ( $r=-0,55$ ), для которых взаимосвязь была высокой. У детей с ожирением уровень глюкагона имел положительную корреляционную связь с абсолютным суммарным содержанием ИзоСп ( $r=-0,01$ ), ИзоСп/Сп ( $r=-0,11$ ) и отрицательную корреляционную связь с ИзоС5/С5 ( $r=-0,07$ ). У детей с ожирением выявлена положительная корреляция между КЦЖК и уровнем ирисина практически по всем показателям абсолютных значений и концентрации изоформ. Взаимосвязь уровня лептина и КЦЖК у детей основной группы была значимая положительная: относительное содержание уксусной кислоты ( $r=0,59$ ); абсолютное ( $r=0,62$ ) и относительное ( $r=0,63$ ) содержание пропионовой кислоты; абсолют-

ное ( $r=0,64$ ) и относительное ( $r=0,68$ ) содержание масляной кислоты; абсолютное ( $r=0,64$ ) и относительное ( $r=0,59$ ) суммарное содержание ИзоСп; суммарное содержание КЦЖК ( $r=0,61$ ); АИ ( $r=0,63$ ). В основной группе отмечалась значимая положительная связь уровня резистина практически со всеми показателями, характеризующими метаболическую ак-

Таблица 1  
Содержание основных КЦЖК и их соотношение в исследуемых группах  
Table 1  
The level of essential SCFAs and their ratio in the examined groups

Показатели	Основная группа (n=74)	Контрольная группа (n=44)	p*
С2 (уксусная), абс., мг/г	1,3 (1,10; 2,29)	3,75 (2,30; 4,87)	<0,001
С2 (уксусная), отн., ед.	0,697 (0,600; 0,759)	0,534 (0,498; 0,650)	<0,002
С3 (пропионовая), абс., мг/г	0,345 (0,163; 0,520)	1,34 (1,20; 1,65)	<0,0001
С3 (пропионовая), отн., ед.	0,154 (0,127; 0,184)	0,17 (0,162; 0,178)	<0,218
С4 (масляная), абс., мг/г	0,31 (0,186; 0,624)	1,67 (1,56; 1,78)	<0,0001
С4 (масляная), отн., ед.	0,167 (0,127; 0,25)	0,23 (0,165; 0,310)	<0,040
Суммарное содержание ИзоСп, абс., мг/г	0,23 (0,19; 0,35)	0,57 (0,52; 0,62)	<0,0001
Суммарное содержание ИзоСп, отн., ед.	0,098 (0,076; 0,117)	0,057 (0,052; 0,061)	<0,0001
ИзоСп/Сп, мг/г	0,56 (0,491; 0,763)	0,37 (0,237; 0,410)	<0,0001
ИзоС5/С5	2,156 (1,765; 2,759)	1,78 (1,56; 1,90)	<0,01
Суммарное содержание С2+С3+С4+С5+С6+ИзоС4+ИзоС5+ИзоС6, мг/г	2,171 (1,501; 3,780)	7,1 (5,68; 8,90)	<0,0001
АИ (С2–С4), ед.	0,434 (0,362; 0,667)	0,582 (0,561; 0,682)	<0,023

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: описание количественных показателей проведено с указанием медианы в виде Ме (Q25; Q75); сравнение по количественным признакам в двух независимых выборках, данные которых не согласуются с нормальным законом распределения, проведено с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни; \* – результаты считали статистически значимыми при  $p<0,05$ .

**Note.** Here and in Table 2: a description of quantitative indicators is made using the median as Me (Q25; Q75); a comparison of quantitative characteristics in the two independent samples, the data of which do not agree with the normal distribution law, was carried out using the nonparametric Mann–Whitney U test; \* the results were considered statistically significant at  $p<0,05$ .

Таблица 2  
Показатели гормонов в исследуемых группах  
Table 2  
Values of hormones in the examined groups

Показатели	Основная группа (n=74)	Контрольная группа (n=44)	p*
GLP-1, пг/мл	20 (17,3; 24,0)	29,6 (24,9; 33,0)	<0,001
GLP-2, пг/мл	102,95 (91,97; 149,15)	506,1 (385,5; 698,7)	<0,001
Инсулин, пг/мл	16,1 (10,2; 33,5)	5,7 (5,1; 7,9)	0,001
С-пептид, нг/мл	4,8 (0,2; 2,6)	3,1 (1,6; 3,7)	0,051
Глюкагон, пг/мл	174,3 (156,2; 200,1)	223,9 (210,3; 271,9)	<0,001
Ирисин, пг/мл	7,2 (6,9; 7,7)	7,3 (7,1; 7,5)	0,71
Лептин, пг/мл	19,0 (12,5; 25,7)	4,5 (2,2; 23,7)	0,008
Резистин, нг/мл	8,8 (7,3; 26,7)	25,1 (24,4; 25,7)	0,019

Показатели КЦЖК в кале	GLP-1		GLP-2		Глюкагон		Ирисин		Лептин		Резистин	
	rs* 1	rs* 2	rs* 1	rs* 2	rs* 1	rs* 2	rs* 1	rs* 2	rs* 1	rs* 2	rs* 1	rs* 2
C2 (уксусная), абс., мг/г	0,11	-0,38	-0,39	0,15	0,28	0,24	0,60	-0,39	0,43	-0,38	0,53	-0,38
C2 (уксусная), отн., ед.	0,26	-0,41	-0,43	0,69	0,04	0,79	0,71	-0,72	0,59	-0,80	0,56	0,15
C3 (пропионат), абс., мг/г	0,17	-0,35	-0,44	0,49	0,06	0,56	0,73	-0,58	0,62	-0,62	0,67	0,26
C3 (пропионат), отн., ед.	0,19	-0,45	-0,54	0,68	0,01	0,78	0,80	-0,73	0,63	-0,87	0,59	0,23
C4 (масляная), абс., мг/г	0,16	-0,46	-0,43	0,54	0,06	0,67	0,72	-0,62	0,64	-0,79	0,62	0,11
C4 (масляная), отн., ед.	0,21	-0,41	-0,48	0,68	0,01	0,82	0,73	-0,73	0,68	-0,87	0,59	0,45
Суммарное содержание ИзоСп, абс., мг/г	0,21	-0,40	-0,43	0,65	-0,01	0,74	0,76	-0,67	0,64	-0,82	0,68	0,15
Суммарное содержание ИзоСп, отн., ед.	0,18	-0,44	-0,48	0,69	0,01	0,76	0,72	-0,72	0,59	-0,81	0,62	0,37
ИзоСп/Сп, мг/г	0,13	-0,38	-0,33	0,71	-0,11	0,77	0,65	-0,71	0,47	-0,87	0,60	0,25
ИзоС5/С5	-0,09	0,25	0,43	-0,41	-0,07	-0,40	-0,58	0,09	-0,41	0,27	-0,43	-0,12
Суммарное содержание C2+C3+C4+C5+C6+ ИзоС4+ИзоС5+ИзоС6, мг/г	0,26	-0,22	-0,45	0,14	0,06	0,21	0,36	-0,22	0,61	-0,29	0,51	0,23
АИ (C2-C4), ед.	0,26	-0,45	-0,55	0,72	0,02	0,68	0,31	-0,76	0,63	-0,79	0,59	-0,38

Модуль значения:

<0,3 – слабая;
  от 0,3 до 0,5 – средняя;
  от 0,5 до 0,7 – значимая;
  от 0,7 до 0,9 – высокая

**Рис. 2.** Взаимосвязь показателей метаболической активности микробиоты и некоторых гормонов в исследуемых группах.  
**Примечание.** rs\* – коэффициент корреляции Спирмена: 1 – для основной группы; 2 – для контрольной группы.  
**Fig. 2.** The relationship between the indicators of metabolic activity of the microbiota and some hormones in the examined groups.  
**Note.** rs\* is the Spearman correlation coefficient: 1 – for the study group; 2 – for the control group.

тивность микробиоты: абсолютное ( $r=0,53$ ) и относительное ( $r=0,56$ ) содержание уксусной кислоты; абсолютное ( $r=0,67$ ) и относительное ( $r=0,59$ ) содержание пропионовой кислоты; абсолютное ( $r=0,62$ ) и относительное ( $r=0,59$ ) содержание масляной кислоты; абсолютное ( $r=0,68$ ) и относительное ( $r=0,62$ ) суммарное содержание ИзоСп; ИзоСп/Сп ( $r=0,6$ ); суммарное содержание КЦЖК ( $r=0,51$ ); АИ ( $r=0,59$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хроматографическое исследование кала позволило выявить изменения качественных и количественных показателей функциональной активности микробиоты толстого кишечника у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением, характеризующиеся снижением ее общей метаболической активности.

Снижение метаболической активности микробиоты у детей с ожирением может косвенным образом свидетельствовать в первую очередь о недостаточном содержании в питании детей пищевых волокон, служащих субстратом для синтеза КЦЖК. В структуре КЦЖК в большей мере была снижена масляная кислота, что может косвенным образом свидетельствовать о снижении количества и (или) активности бутират-продуцирующих бактерий.

Обнаруженная у детей с ожирением и избыточной массой тела положительная значимая и высокая корреляционная связь между уровнем ирисина, лептина, резистина и содержанием КЦЖК, а у детей с нормальной массой тела, напротив, отрицательная связь с показателями ирисина и лептина, позволяет предположить, что метаболиты КМБ могут оказывать воздействие на секрецию гормонов жировой ткани и адипокинов.

Взаимосвязь между уровнем гастроинтестинальных гормонов (GLP-1, GLP-2) и КЦЖК у детей на фоне ожирения

и избыточной массой тела носила слабый и разнонаправленный характер, а у детей с нормальной массой тела для некоторых показателей взаимосвязь была более выраженной, но противоположной по сравнению с основной группой.

Полученные данные подтверждают наличие патогенетических взаимосвязей между функциональной активностью КМБ и секрецией гормонов жировой ткани, поджелудочной железы, гастроинтестинальной системы и некоторыми адипокинами при ожирении в детском возрасте, но механизмы и направления этих связей требуют дальнейшего изучения и понимания.

\*\*\*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

### Литература

- Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67 (5): 67–83. DOI: 10.14341/probl12802
- Васюкова О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза. *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16 (1): 70–3. DOI: 10.14341/omet10170
- Савчук Д.В., Шин В.Ф., Теплякова Е.Д. и др. Кишечная микробиота и ее взаимосвязь с ожирением у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2019; 17 (5): 54–61. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-5-54-61
- Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018; 7 (3): 4–10. DOI: 10.17116/dokgastro201870314
- Корниенко Е.А., Нетребенко О.К. Ожирение и кишечная микробиота: современная концепция взаимосвязи. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012; 91 (2): 110–22.
- Иконников Н.С., Ардатовская М.Д., Бабин В.Н. и др. Патент на изобретение РФ №2145511 «Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2–C7 методом газожидкостной хроматографии» от 09.04.1999. URL: [http://www1.fips.ru/fips\\_serv1/fips\\_servlet?D=B=RUPAT&rn=8868&DocNumber=2145511&TypeFile=html](http://www1.fips.ru/fips_serv1/fips_servlet?D=B=RUPAT&rn=8868&DocNumber=2145511&TypeFile=html)

7. Захарова И.Н., Бережная И.В., Скоробогатова Е.В. и др. Микробиота кишечника у детей с ожирением. Роль пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020; 10: 134–42. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-134-142

8. Dahiya D.K., Renuka Puniya M., Shandilya U.K. et al. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review. *Front Microbiol*. 2017; 8: 563. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00563

9. Rahat-Rozenbloom S., Fernandes J., Gloor G.B. et al. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38 (12): 1525–31. DOI: 10.1038/ijo.2014.46

10. Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatsu T. et al. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015; 7 (4): 2839–49. DOI: 10.3390/nu7042839

11. Fredborg M., Theil P.K., Jensen B.B. et al. G protein-coupled receptor120 (GPR120) transcription in intestinal epithelial cells is significantly affected by bacteria belonging to the Bacteroides, Proteobacteria, and Firmicutes phyla. *J Anim Sci*. 2012; 90 (Suppl 4): 10–2. DOI: 10.2527/jas.53792

12. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013; 498 (7452): 99–103. DOI: 10.1038/nature12198

13. Bombhof M.R., Saha D.C., Reid D.T. et al. Combined effects of oligofructose and Bifidobacterium animalis on gut microbiota and glycemia in obese rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22 (3): 763–71. DOI: 10.1002/oby.20632

14. De La Serre C.B., de Lartigue G., Raybould H.E. Chronic exposure to low dose bacterial lipopolysaccharide inhibits leptin signaling in vagal afferent neurons. *Physiol Behav*. 2015; 139: 188–94. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.10.032

15. Schroeder B.O., Birchenough G.M.H., Ståhlman M. et al. Bifidobacteria or Fiber Protects against Diet-Induced Microbiota-Mediated Colonic Mucus Deterioration. *Cell Host Microbe*. 2018; 23 (1): 27–40.e7. DOI: 10.1016/j.chom.2017.11.004

16. Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Сagan E.B. и др. Микробиота и метаболическое программирование ожирения у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (1): 209–16. DOI: 10.24110/0031-403x-2020-99-1-209-216

17. Bauer P.V., Hamr S.C., Duca F.A. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73 (4): 737–55. DOI: 10.1007/s00018-015-2083-z

18. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта, Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2003; 299 с.

## References

1. Peterkova V.A., Bezlepina O.B., Bolotova N.V. et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology*. 2021; 67 (5): 67–83 (in Russ.). DOI: 10.14341/probl12802

2. Vasyukova O.V. Obesity in children and adolescents: diagnosis criteria. *Obesity and metabolism*. 2019; 16 (1): 70–3 (in Russ.). DOI: 10.14341/omet10170

3. Savchuk D.V., Shin V.F., Tepyakova E.D. et al. Gut microbiota and its correlation with obesity in children. *Vopr det dietol = Pediatric Nutrition*. 2019; 17 (5): 54–61 (in Russ.). DOI: 10.20953/1727-5784-2019-5-54-61

4. Gurova M.M., Novikova V.P., Khavkin A.I. The state of gut microbiota and clinical-metabolic features in children with overweight and obesity. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018; 7 (3): 4–10 (in Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro201870314

5. Kornienko E.A., Ntrebenko O.K.. Ozhirenie i kishechnaya mikrobiota: sovremennaya kontseptsiya vzaimosvyazi. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2012; 91 (2): 110–22 (in Russ.).

6. Ikonnikov N.S., Ardatskaya M.D., Babin V.N. et al. Patent RUS №2145511. «Sposob razdeleniya smesi zhirnykh kislot fraktsii S2–S7 metodom gazozhidkostnoy khromatografii» (in Russ.). URL: [http://www1.fips.ru/fips\\_servl/fips\\_servlet?DB=RUPAT&m=8868&DocNumber=2145511&TypeFile=html](http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?DB=RUPAT&m=8868&DocNumber=2145511&TypeFile=html)

7. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Skorobogatova E.V. et al. Intestinal microbiota in children with obesity. Role of probiotics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020; 10: 134–42 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-134-142

8. Dahiya D.K., Renuka Puniya M., Shandilya U.K. et al. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review. *Front Microbiol*. 2017; 8: 563. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00563

9. Rahat-Rozenbloom S., Fernandes J., Gloor G.B. et al. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38 (12): 1525–31. DOI: 10.1038/ijo.2014.46

10. Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatsu T. et al. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015; 7 (4): 2839–49. DOI: 10.3390/nu7042839

11. Fredborg M., Theil P.K., Jensen B.B. et al. G protein-coupled receptor120 (GPR120) transcription in intestinal epithelial cells is significantly affected by bacteria belonging to the Bacteroides, Proteobacteria, and Firmicutes phyla. *J Anim Sci*. 2012; 90 (Suppl 4): 10–2. DOI: 10.2527/jas.53792

12. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013; 498 (7452): 99–103. DOI: 10.1038/nature12198

13. Bombhof M.R., Saha D.C., Reid D.T. et al. Combined effects of oligofructose and Bifidobacterium animalis on gut microbiota and glycemia in obese rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22 (3): 763–71. DOI: 10.1002/oby.20632

14. De La Serre C.B., de Lartigue G., Raybould H.E. Chronic exposure to low dose bacterial lipopolysaccharide inhibits leptin signaling in vagal afferent neurons. *Physiol Behav*. 2015; 139: 188–94. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.10.032

15. Schroeder B.O., Birchenough G.M.H., Ståhlman M. et al. Bifidobacteria or Fiber Protects against Diet-Induced Microbiota-Mediated Colonic Mucus Deterioration. *Cell Host Microbe*. 2018; 23 (1): 27–40.e7. DOI: 10.1016/j.chom.2017.11.004

16. Samoilova J.G., Oleinik O.A., Sagan E.V. et al. Microbiota and metabolic programming of obesity in children. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (1): 209–16 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403x-2020-99-1-209-216

17. Bauer P.V., Hamr S.C., Duca F.A. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73 (4): 737–55. DOI: 10.1007/s00018-015-2083-z

18. Ardatskaya M.D. Klinicheskoe znachenie korotkotsepecheynykh zhirnykh kislot pri patologii zheludochno-kishechnogo trakta, Diss. ... d-ra med. nauk. M., 2003; 299 s. (in Russ.).

## FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE GUT MICROBIOTA, ADIPOSE TISSUE, AND INCRETINS IN CHILDHOOD OBESITY

Professor **Iu. Samoilova**<sup>1</sup>, MD; **E. Sagan**<sup>1</sup>; Associate Professor **O. Oleynik**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; Corresponding member of the Russian Academy of Sciences **D. Kudlay**<sup>2,3</sup>, MD; **M. Matveeva**<sup>1</sup>, MD; Associate Professor **D. Podchinenova**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **M. Kovarenko**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor **I. Vorozhtsova**<sup>1</sup>, MD; Professor **O. Pavlenko**<sup>1</sup>, MD<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia<sup>3</sup>State Research Center “Institute of Immunology”, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

*Obesity is a multifactorial disease. The action of the gut microbiota on human metabolic health is currently being actively studied. The literature describes many mechanisms of this action, the main mechanism is the synthesis of short-chain fatty acids (SCFA) that are ligands of GPR41 and GPR43 receptors for the synthesis of many hormones (insulin, glucagon, leptin, and irisin).*

**Objective:** to study the metabolic activity of the colonic microbiota and its relationship to the secretion of adipose tissue hormones, incretins in obese and overweight children. The investigation involved 74 children and adolescents with overweight and obesity, as well as 44 healthy children matched for age and sex. Over the course of the investigation, data were obtained on a decrease in the activity of hormones (irisin, resistin, glucagon, GLP-1, and GLP-2) in the presence of the lower metabolic activity of the microbiota, while the overweight and obese children showed a positive correlation with the main hormones and incretins. The reduced metabolic function of the microbiota, largely in synthesizing butyric acid, may be associated with a low indigestible fiber diet for obese and overweight children and also indirectly suggests that there may be a small number of butyrate-producing bacteria and/or their low activity. The mechanisms and direction of correlations between the functional activity of the gut microbiota, the gastrointestinal system, and some adipokines require further understanding and research.

**Key words:** gut microbiota, short-chain fatty acids, incretins, adipokines, obesity, children.

**For citation:** Samoilova Iu., Sagan E., Oleynik O. et al. Functional activity of the gut microbiota, adipose tissue, and incretins in childhood obesity. *Vrach*. 2022; 33 (8): 41–45. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-08>

**Об авторах/About the authors:** Samoilova Iu.G. ORCID: 0000-0002-2667-4842; Sagan E.V. ORCID: 0000-0002-5434-4429; Oleynik O.A. ORCID: 0000-0002-2915-384X; Kudlay D.A. ORCID: 0000-0003-1878-4467; Matveeva M.V. ORCID: 0000-0001-9966-6686; Podchinenova D.V. ORCID: 0000-0001-6212-4568; Kovarenko M.A. ORCID: 0000-0002-5012-0364; Vorozhtsova I.N. ORCID: 0000-0002-1610-0896