

Дисфункция филометаболического ядра микробиоты в патогенезе сахарного диабета 2-го типа

Т.Ю. Демидова¹, М.Д. Ардатская²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия
ma@uni-med.ru

Аннотация

Филометаболическое ядро – набор эволюционно стабильных видов микроорганизмов, отвечающих за большинство основных метаболических функций кишечной микробиоты. Дисфункция филометаболического ядра, проявляющаяся нарушением соотношения его основных компонентов и качественным и количественным изменением концентраций их ключевых метаболитов, является фактором возникновения и прогрессирования многих заболеваний, в том числе сахарного диабета 2-го типа (СД 2). В обзорной статье представлены актуальные клинические данные, свидетельствующие о перспективности применения пищевых волокон для коррекции нарушений микробиоты и улучшения течения СД 2. Частично гидролизованные пищевые волокна циамопсиса в составе препарата ОптиФайбер оказывают модулирующее воздействие на баланс ключевой микробиоты и способствуют восстановлению ее нормальной метаболической функции, обеспечивая тем самым коррекцию обменных процессов, повышение чувствительности тканей к инсулину, снижение постпрандиальной гликемии и облегчение течения заболевания в целом.

Ключевые слова: микробиота, филометаболическое ядро, метаболический дисбиоз, короткоцепочечные жирные кислоты, пищевые волокна, циамопсис, сахарный диабет 2-го типа.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Ардатская М.Д. Дисфункция филометаболического ядра микробиоты в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 16–23. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0030

The phylometabolic core of intestinal microbiota dysfunction in the pathogenesis of diabetes mellitus

Tatiana Yu. Demidova¹, Mariya D. Ardatskaya²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia
ma@uni-med.ru

Abstract

The phylometabolic core of intestinal microbiota is a set of evolutionarily stable species of microorganisms responsible for the main metabolic functions of the intestinal microbiota. The dysfunction of the phylometabolic core, manifested by a violation of the ratio of its main components and a qualitative and quantitative change in the concentrations of their key metabolites, is a factor in the occurrence and progression of many diseases, including diabetes mellitus. The review article presents current clinical data indicating the prospects of using dietary fiber to correct the microbiota disorders and to improve the course of diabetes mellitus. Partially hydrolyzed guar (cyamopsis) dietary fiber in the composition of the drug OptiFiber have a modulating effect on the balance of the key microbiota and contribute to the restoration of its normal metabolic function, thereby providing correction of metabolic processes, increasing tissue sensitivity to insulin, reducing postprandial glycemia and facilitating the course of the disease as a whole.

Key words: microbiota, phylometabolic core, metabolic dysbiosis, short-chain fatty acids, dietary fiber, cyamopsis, diabetes mellitus.

For citation: Demidova T.Yu., Ardatskaya M.D. The phylometabolic core of intestinal microbiota dysfunction in the pathogenesis of diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 3: 16–23. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0030

Филометаболическое ядро микробиоты

Понятие «филометаболическое ядро микробиоты» принципиально важно для понимания роли симбиотических микроорганизмов в жизни человека. Последние данные метагеномных исследований свидетельствуют о том, что в составе кишечной микробиоты человека доминируют представители филов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, за которыми следуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Archea*. При этом выделяют три энтеротипа – *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*. Доля доминирующих родов составляет более 50% всей микрофлоры кишечника у абсолютного большинства представителей конкретной популяции [1–4].

Филометаболическое ядро микробиоты формируется по функциональному признаку – способности микроорганизмов продуцировать ключевые короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), важнейшие интермедиаты микробного метаболизма (лактат, сукцинат, формиат), витамины, противовоспалительные, антимикробные, иммуностимулирующие соединения (белки МАМ-типа, бактериоцины, липополисахариды, экзополисахариды), утилизировать водород, метаболизировать аминокислоты, желчные кислоты, холин. В сущности, ядро микробиоты задействовано во всех основных обменных процессах макроорганизма [5–10].

Наиболее вероятные кандидаты в состав ядра на уровне родов: *Alistipes*, *Anaerostipes*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum* и, возможно, некоторые другие [11, 12].

Как минимум половина родов, претендующих на «ключевые позиции», относятся к бутират-продуцирующим микроорганизмам, остальные являются продуцентами еще двух основных КЖК (ацетат, пропионат), а также важнейших интермедиатов микробного метаболизма – лактата, сукцината и формиата [13–15].

Состав филорометаболитического ядра может варьировать в зависимости от возраста, характера питания, этнографических особенностей и состояния здоровья, но в большей степени на уровне родов и видов, чем на уровне типов. Микроорганизмы, входящие в состав филорометаболитического ядра, выполняют сходные функции, и при необходимости один вид может принять на себя функции другого в случае уменьшения его численности под воздействием внешних факторов (например, антибактериальной терапии). Изменения количественного и качественного состава филорометаболитического ядра, а также соотношения его компонентов отражают фундаментальные процессы в системе «макроорганизм – микробиота» и могут служить эффективными биомаркерами дисбиотических нарушений (как первичных, так и вторичных) [11, 16–19]. Микробиота кишечника играет важную роль в патогенезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД 2), сердечно-сосудистых заболеваний, бронхиальной астмы, рассеянного склероза, а также различных неврологических состояний, в частности, аутизма.

Механизм развития метаболического дисбиоза

Известно, что функции филорометаболитического ядра микробиоты осуществляются путем внутриклеточных, дистанционных и контактных взаимодействий. При внутриклеточных взаимодействиях происходит обмен клеточным материалом, в результате чего микробиота приобретает рецепторы и другие антигены и становится «своей» для иммунной системы макроорганизма. Эпителиальные клетки в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены. Белки TLR и NOD запускают неспецифический и специфический иммунный ответ. Путем контактных взаимодействий нормальная микробиота подавляет воспалительные реакции, тормозит пути передачи сигнала, поддерживая тем самым кишечный гомеостаз. Дистанционное взаимодействие реализуется через продукцию микробиотой в результате своей жизнедеятельности низкомолекулярных метаболитов, которые являются регуляторами и медиаторами (сигнальными молекулами), регулирующими скорость и выраженность протекания разнообразных физиологических и метаболических функций макроорганизма. КЖК – наиболее эффективные метаболиты, вырабатываемые микроорганизмами филорометаболитического ядра кишечной микробиоты. Синтез необходимого количества КЖК

в нужной пропорции является важным параметром кишечного гомеостаза, который должен поддерживаться в заданном диапазоне.

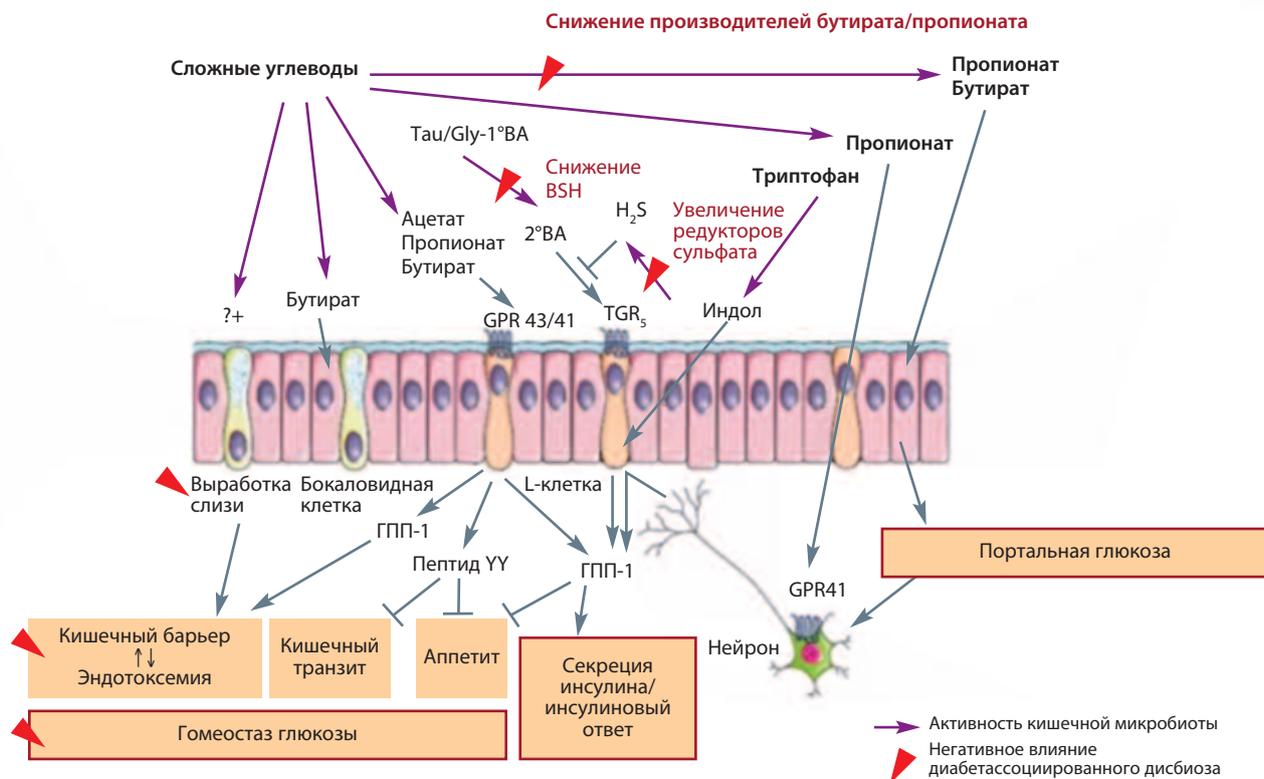
В настоящее время доказано участие КЖК в регуляции углеводного и липидного обмена. Масляная кислота играет ключевую роль в синтезе жирных кислот и липидов и, как показывают результаты экспериментальных исследований, способствует предотвращению развития ожирения и снижению инсулинорезистентности посредством усиления расходования энергии клеткой за счет усиления функции митохондрий, подавления экспрессии ключевых генов, ответственных за биосинтез холестерина в кишечнике, активации клеток бурой жировой ткани, которая расщепляет белую жировую ткань и препятствует ожирению. С другой стороны, снижение концентрации КЖК в сыворотке крови может свидетельствовать о нарушении обмена липидов (холестерина, триглицеридов и желчных кислот) [20].

Кроме того, нормальное состояние кишечной микробиоты поддерживает оптимальную продукцию гормонов инкретинового ряда в ответ на прием пищи, передачу сигнала по блуждающему нерву и контроль гликемии. Нарушение баланса кишечной микробиоты и, как следствие, изменение содержания и профиля КЖК могут вызывать развитие резистентности к инкретинам – глюкозозависимому инсулиноподобному пептиду (ГИП), глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1), пептиду YY [21, 22]. Механизм участия КЖК в развитии инсулинорезистентности отражен на рис. 1.

В некоторых опубликованных работах показано наличие гомологов человеческого фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) у комменсальных бактерий (*Prevotella*, *Lactobacillus*). Значительную ДПП-4-подобную активность в клетках микробиоты наблюдали на животных моделях. Учеными выдвинута гипотеза о том, что ДПП-4-подобная активность, закодированная в интестинальном микробиоме, может быть альтернативным механизмом модулирования пищеварения, метаболизма и поведения организма человека [24].

Таким образом, нарушение обмена веществ в организме человека сопровождается и во многих случаях поддерживается гомеостатической дисфункцией филорометаболитического ядра индигенной микробиоты. В результате проведенных исследований данной проблемы учеными сформулирована концепция так называемого метаболического дисбиоза, в основе которого лежат выраженные нарушения метаболической активности филорометаболитического ядра вследствие внешних (диетических, фармакологических, инфекционных) факторов окружающей среды, внутренних (условно патогенных видов/патобионтов, нарушения кроссфиндинга и конкуренции между микроорганизмами за источники питания и косубстраты, нарушения quorum sensing, нарушения формирования биопленок), а также антропогенных факторов (генетических, иммунологических, метаболических, нейровегетативных, моторных/кинетических и др.), приводящих к качественным и количественным изменениям метаболома микробио-

Рис. 1. Механизм участия КЖК в развитии инсулинорезистентности [23].
 Fig. 1. Mechanism of SCFA involvement in insulin resistance [23].



ма и нарушению интеграции микробного и человеческого метаболизма [19].

Метаболический дисбиоз на таксономическом уровне сопровождается значимыми изменениями качественного и/или количественного состава микробиоты. В немногочисленных исследованиях показано, что идеальным соотношением основных бактериальных типов филометаболического ядра является 95% *Bacteroidetes* и 5% *Firmicutes* [25, 26]. Эксперименты на животных моделях подтвердили, что нарушения в соотношении В/Ф коррелируют с изменениями массы тела: у худых особей определялось меньше *Firmicutes*, чем у животных с ожирением [27, 28].

На уровне бактериального метаболизма дисфункция филометаболического ядра проявляется нарушением продукции и утилизации важнейших метаболитов (КЖК, лактата, водорода и др.). Важнейший клинический вариант метаболического дисбиоза связан с нарушением микробного синтеза КЖК. Помимо уже названных выше негативных последствий, снижение концентрации КЖК потенциально может приводить к активации воспалительной реакции, так как снижение доли бутирата способствует транслокации липополисахарида (LPS), который, в свою очередь, может затем связываться с toll-подобным рецептором 4 (TLR4), что приводит к активации и димеризации обоих. Далее нисходящие адаптерные молекулы рекрутируются, активируя киназу, связанную с рецептором интерлейкина (ИЛ)-1, а также фактор, ассоциированный с рецептором TNF, киназу фактора TGF-β,

киназы JNK и ИКК. Активация JNK и ИКК также может индуцировать фосфорилирование серина на субстратах инсулиновых рецепторов, что является важным шагом к развитию резистентности к инсулину. Вновь образованный комплекс ИКК затем встречается с ядерным фактором «каппа-би» активированных В-клеток и активирует его, запуская каскад воспалительных реакций [29].

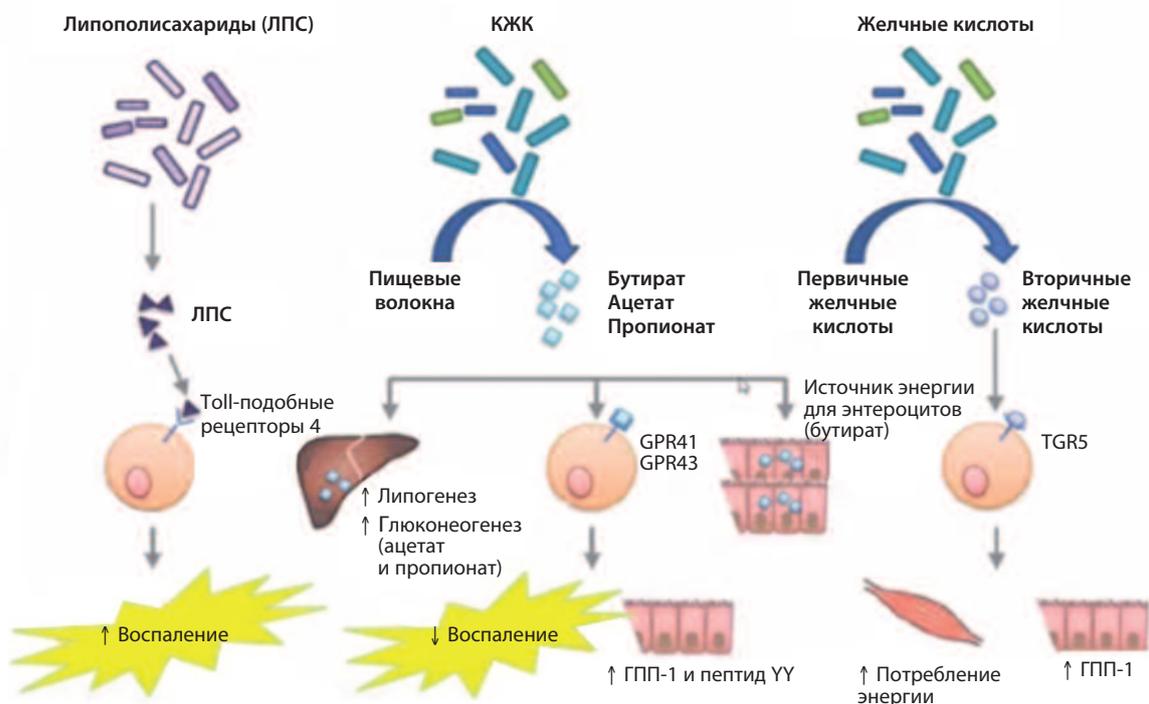
Особенности метаболического дисбиоза при СД 2

Исследования последних лет подтвердили факт участия микробиоты в патогенезе СД 2 [30–32]. Механизмы влияния кишечной микробиоты на развитие СД 2 показаны на рис. 2.

Полученные данные подтверждают значительные различия в содержании двух основных бактериальных типов при СД 2 с преобладанием количества *Firmicutes* и снижением уровня *Bacteroidetes*. Также установлено, что у пациентов с СД 2 увеличено количество *Lactobacillus*, особенно *L. gasseri*, что коррелирует с повышением уровня глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина, и сокращена численность родов *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii*, продуцирующих большое количество бутирата [32]. В целом у здоровых лиц состав микробиоты кишечника разнообразнее, чем у лиц с ожирением и СД 2, а биоразнообразие отвечает за устойчивость микробиоты в отношении различного рода факторов агрессии.

Опубликованы результаты исследований, подтверждающие, что дисбиоз кишечника при СД 2 приводит к

Рис. 2. Механизмы влияния микробиоты на СД 2.
Fig. 2. Mechanisms of microbiota effects on T2D.



развитию резистентности к рецепторам ГПП-1 и ГПП-2, что ассоциируется с последующим нарушением передачи сигнала через блуждающий нерв и инсулинового ответа [33]. К сожалению, до настоящего времени не изучались содержание и профиль КЖК у пациентов с СД 2. При этом имеются данные о характерных изменениях общей концентрации и соотношения КЖК в различных субстратах (кал, сыворотка крови) при ожирении, метаболическом синдроме, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [20, 34–37]. Эти данные тем более интересны, что очень часто при нарушениях баланса кишечной микробиоты имеет место сочетанная патология: нарушения углеводного и липидного обмена, СД, НАЖБП, увеличение висцерального жира. Анализ проведенных исследований параметров КЖК у пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП выявил резкое исходное снижение абсолютной концентрации КЖК в кале и сыворотке крови, что указывает на выраженное нарушение видового состава микробиоты, снижение количества и активности облигатных микроорганизмов, участвующих в липидном обмене. В профиле КЖК отмечается снижение доли пропионовой и повышение доли масляной кислот, нарастание суммарного относительного содержания изокапроновой и капроновой кислот. Данные изменения усугубляются в зависимости от тяжести стадии заболевания и свидетельствуют об усиленной утилизации пропионата для синтеза холестерина гепатоцитами, снижении утилизации бутирата для синтеза фосфолипидов, нарушении процессов окисления холестерина.

Таким образом, подтверждается факт дисфункции филометаболического ядра микробиоты и ее вклад в развитие и усугубление патологии системных метаболических процессов.

Лечебная коррекция дисфункции филометаболического ядра микробиоты при СД 2

В настоящее время проводится много исследований, целью которых является коррекция нарушений микробиоты при СД 2. Опубликованы результаты, подтверждающие положительное влияние метформина на микробиоту у больных СД 2. Так, при экспериментальном сравнении состава кишечной микробиоты у пациентов с СД 2, получавших и не получавших метформин, у первых биоразнообразие индигенной микрофлоры приближалось к таковому в группе здоровых лиц [38]. В другом исследовании зафиксировано большее количество *Akkermansia muciniphila*, ассоциированных с деградацией муцина, и больше бактерий, продуцирующих КЖК, у пациентов, принимающих метформин [39].

Показательно, что по результатам двухнедельного плацебо-контролируемого перекрестного исследования, добавление модулятора кишечной микробиоты к метформину у пациентов с непереносимостью метформина привело к улучшению гастроинтестинальной переносимости этого препарата и улучшению гликемии [40].

Поиск наиболее эффективного способа коррекции дисфункции филометаболического ядра микробиоты при СД 2 по-прежнему актуален.

В ряде работ отмечается улучшение течения СД 2 при использовании пищевых волокон (ПВ) в целях модуляции микробиоты [41]. Известно, что регулирующее влияние ПВ на кишечную микрофлору реализуется через селективную стимуляцию роста или усиление метаболической активности представителей нормальной микрофлоры. Растворимые ПВ могут связывать желчные кислоты в кишечнике и способствовать выведению холестерина. В кишечнике ПВ формируют матрикс, физико-химические свойства которого обуславливают удержание воды, катионообменные и адсорбционные эффекты, чувствительность к бактериальной ферментации в толстой кишке. Под влиянием ПВ замедляется эвакуация пищи из желудка, продлевается ощущение насыщения, следовательно, корректируется пищевое поведение, что благоприятно сказывается на массе тела [42, 43].

ПВ благотворно влияют на постпрандиальную гликемию, поэтому их содержание в ежедневном рационе пациентов с СД 2 должно составлять 25–40 г (или 20 г на 1000 ккал в день) [44–46]. Особенно рекомендуются водорастворимые фракции ПВ.

На сегодняшний день в качестве одного из препаратов выбора для коррекции нарушений кишечной микробиоты предлагается препарат частично гидролизованного ПВ (ЧГПВ) циамопсиса четырехкрыльчатого – ОптиФайбер. ЧГПВ циамопсиса – 100% натуральный продукт, обладающий нейтральным вкусом, полностью растворяющийся как в холодной, так и в горячей воде, и, благодаря низкой вязкости, не образующий гель. Препарат хорошо переносится, не вызывает вздутия и повышенного газообразования, не всасывается в тонкой кишке, а доставляется непосредственно в толстый кишечник [47, 48]. При регулярном приеме ЧГПВ увеличивается поглощение жидкости и натрия в толстой кишке, что проявляется в нормализации консистенции стула, улучшении моторики кишечника, восстановлении его регулярной работы [49–51].

Одновременно ЧГПВ способствуют росту и повышению активности представителей филлометаболического ядра микробиоты [52–56]. Например, в работе Y. Ohashi и соавт. (2015 г.) на здоровых добровольцах достоверно показано увеличение количества бифидобактерий группы *Clostridium coccoides*, группы *Roseburia/Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* и штамма бактерий SS2/1, продуцирующих бутират [57]. Сходные результаты представлены и в недавнем исследовании Z. Yasukawa и соавт. (2019 г.) [50].

В процессе медленной ферментации ЧГПВ кишечной микробиотой вырабатываются основные КЖК, которые являются энергетическим субстратом для мышц, почек, сердца и головного мозга (ацетат), регулятором углеводного и липидного обменов (пропионат), энергетическим субстратом для колоноцитов, которые индуцируют продукцию ГПП-1 (бутират). Общее содержание КЖК при приеме ОптиФайбера увеличивается в 9 раз, что достоверно выше по сравнению с другими ПВ [58]. При этом восстанавливается соотношение их процентного содержания (ацетат : пропионат : бутират – 68,4% : 19,8% : 20,7%).

Опубликовано более 50 клинических исследований эффективности данных ПВ, в том числе с высшим уровнем доказательности. Проведен целый ряд экспериментов для изучения влияния ЧГПВ на острую постпрандиальную гликемию и инсулиновый ответ у пациентов с инсулиннезависимым диабетом. Получены значимые результаты, свидетельствующие о снижении уровня глюкозы и инсулинового ответа на фоне регулярного приема ЧГПВ циамопсиса [59–63]. Например, в исследовании A. Golay и соавт. (1995 г.) толерантности к глюкозе у пациентов с инсулиннезависимым диабетом показано, что через 4 ч после приема углеводов с добавлением ЧГПВ уровень глюкозы составил 8,9 ммоль/л, инсулина – 448 ммоль/л, что существенно ниже, чем без ЧГПВ: 12,2 и 556 ммоль/л соответственно [60].

В рандомизированном контролируемом исследовании V. Dall'Alba и соавт. (2013 г.) 44 пациентов с СД 2 показано уменьшение окружности талии с 103,5 см до 102,1 см, снижение показателей гликированного гемоглобина с 6,88% до 6,64% через 4 и 6 нед регулярного приема ЧГПВ [64].

T. Rao и соавт. (2015 г.) проведено сравнительное исследование эффекта от включения в рацион ПВ на пищевое поведение: по визуальной аналоговой шкале определялось субъективное восприятие сытости, чувства голода, аппетита и желания перекусить через 5 ч после приема пищи. Рассматривались ЧГПВ циамопсиса, инулин, декстрин, группа контроля не принимала ПВ. В результате показан достоверно более выраженный эффект ЧГПВ циамопсиса на долгосрочность чувства насыщения (2,2), снижение чувства голода (7,5), интенсивность аппетита и желания перекусить (7) по сравнению с группой контроля (1, 8,5, 9 соответственно) и другими ПВ (инулин: 1, 8,5, 8; декстрин: 1,8, 7,5, 7,5) [43].

Интересное наблюдение продемонстрировано в работе T. Trinidad и соавт. (2004 г.): сочетание ЧГПВ циамопсиса с такими продуктами, как белый хлеб и рис, вызывало снижение гликемического индекса: со 100 до 40% и с 90 до 30% соответственно [65].

Следовательно, плейотропное воздействие длительного применения ЧГПВ в составе продукта ОптиФайбер включает: восстановление баланса кишечной микробиоты и нормальной функции филлометаболического ядра, стимуляцию выработки КЖК, участие в коррекции системных обменных процессов. Для пациентов, страдающих СД 2, ключевыми являются также вопросы нарушений пищевого поведения, в первую очередь потому, что погрешности в питании влияют на тяжесть течения заболевания: ухудшают контроль диабета, вызывают гипергликемию, провоцирующую множество различных патологий, включая ангио-, ретино- и полинейропатию. Применение продукта ОптиФайбер в комплексном лечении СД 2 доказанно способствует соблюдению принципов рационального питания и формированию правильного пищевого стереотипа, что, в свою очередь, позволяет более эффективно и интенсивно снижать массу тела, повышать приверженность пациентов к лечению и предотвращать развитие возможных нежелательных эффектов.

Заключение

Инновационные стратегии современной медицины направлены на поиск возможностей модификации тех или иных состояний с помощью коррекции микробиоты. Дисфункция филонетаболического ядра микробиоты играет серьезную роль в патогенезе и прогрессировании, а также влияет на тяжесть течения многих заболеваний, в частности, ассоциированных с нарушением обмена веществ (ожирение, метаболический синдром, СД 2, НАЖБП). Представленный обзор актуальных данных свидетельствует о перспективности применения препарата пищевых волокон на основе циамопсиса (ОптиФай-

бер) в целях восстановления качественного и количественного состава микробиоты кишечника с последующей нормализацией обмена веществ на уровне макроорганизма. Представляется целесообразным включение в терапевтические схемы СД 2 средств, благоприятно воздействующих на состав и метаболическую активность микробиоты кишечника, для улучшения чувствительности тканей к инсулину и облегчения течения заболевания в целом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература / References

- Martínez J, Muller CE, Walter J. Long-term temporal analysis of the human fecal microbiota revealed a stable core of dominant bacterial species. *PLoS One* 2013; 8 (7): e69621.
- Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464 (7285): 59–65.
- Reichardt N, Duncan SH, Young P, Belonguer A et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J* 2014; 8 (6): 1323–35.
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филонетаболическое ядро микробиоты кишечника. Альманах клинической медицины. 2015; 40: 12–34. [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ya. Phylometabolic core of intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015; 40:12–34 (in Russian)].
- Zhang J, Guo Z, Xue Z et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J* 2015; 9 (9): 1979–90.
- Dai ZL, Wu G, Zhu WY. Amino acid metabolism in intestinal bacteria: links between gut ecology and host health. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2011; 16: 1768–86.
- Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012; 3 (1): 27–43.
- Shafquat A, Joice R, Simmons SL, Huttenhower C. Functional and phylogenetic assembly of microbial communities in the human microbiome. *Trends Microbiol* 2014; 22 (5): 261–6.
- Neis EP, DeJong CH, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients* 2015; 7 (4): 2930–46.
- Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 905215.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473 (7346): 174–80.
- Tap J et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol* 2009; 11 (10): 2574–84.
- Rey FE et al. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *J Biol Chem* 2010; 285 (29): 22082–90.
- Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *MBio* 2014; 5 (2): e00889.
- Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 294 (1): 1–8.
- Pozuelo M, Panda S, Santiago A et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep* 2015; 5: 12693.
- Nylund L, Nermes M, Isolauri E et al. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy* 2015; 70 (2): 241–4.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500 (7464): 541–6.
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 124 (12): 6–29. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Y. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015; 124 (12): 6–29 (in Russian)].
- Чиркин В.И., Ардатская М.Д., Лазарев И.А. Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012; 1: 34–42. [Chirkin V.I., Lazarev I.A., Ardatskaya M.D. Long-term effects of alimentary fibers agent of psyllium (Mucofalk) in patients with metabolic syndrome. *Clinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012; 1: 34–42 (in Russian)].
- Grasset E, Puel A, Charpentier J et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces GLP-1 resistance through an enteric NO-dependent and gut-brain axis mechanism. *Cell Metab* 2017; 25 (5): 1075–90.
- Claus SP. Will gut microbiota help design the next generation of GLP-1-based therapies for type 2 diabetes? *Cell Metab* 2017; 26 (1): 6–7.
- Delzenne NM, Cani PD, Everard A et al. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 2206–17.
- Olivares M, Schüppel V, Hassan AM et al. The potential role of the dipeptidyl peptidase-4-like activity from the gut microbiota on the host health. *Front Microbiol* 2018; 9: 1900.
- Sikalidis AK, Maykish A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing a Complex Relationship. *Biomedicine* 2020; 8 (1): 8.
- Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014; 16: 1024–33.
- Liou AP, Paziuk M, Luevano JM et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* 2013; 5: 178ra41.
- Ding S, Chi MM, Scull BP et al. High-fat diet: Bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS ONE* 2010; 5: e12191.
- Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology* 2016; 31: 283–93.
- Bouter K, van Raalte D, Groen A, Nieuwdorp M. Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis of Obesity and Obesity-Related Metabolic Dysfunction. *Gastroenterology* 2017; 152: 1671–8.
- Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 (1): 159–65.
- Ткач С.М., Дорофеева А.А. Соотношение основных флотипов кишечной микробиоты у больных сахарным диабетом 2-го типа. Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. 2018; 3 (63): 7–14. [Tkach S.M., Dorofeeva A.A. The ratio of the main types of intestinal microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical endocrinology and endocrine surgery* 2018; 3 (63): 7–14 (in Russian)].
- Ураков А.Л., Гуревич К.Г., Сорокина Ю.А. и др. Взаимосвязь клинической эффективности сахароснижающих препаратов, микробиоты кишечника, рациона питания и генотипа пациента при сахарном диабете 2-го типа. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018; 16 (4): 11–8. [Uraikov A.L., Gurevich K.G., Sorokina I.A. et al. Relationship of clinical efficacy of glucose lowering agents, gut microbiota, diet, and patient's genotype in diabetes mellitus type 2. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy* 2018; 16 (4): 11–8 (in Russian)].
- Grasset E, Puel A, Charpentier J et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces glp-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism. *Cell Metab* 2017; 26 (1): 278.
- Ардатская М.Д., Гарушьян Г.В., Мойсак Р.П., Топчий Т.Б. Роль короткоцепочечных жирных кислот в оценке состояния микробиоценоза кишечника и его коррекции у пациентов с НАЖБП различных стадий. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 161 (1): 106–16. [Ardatskaya M.D., Garushyan G.V., Moysak R.P., Topchiy T.B. Role of short chain

- fatty acids in evaluation of gut microbiocenosis disorders and their correction in patients with NAFLD of different stages. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019; 161 (1): 106–16 (in Russian)].*
36. Курмангулов А.А., Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме. Ожирение и метаболизм. 2016; 13 (1): 16–9. [Kurmangulov A.A., Dorodneva E.F., Isakova D.N. Functional activity of intestinal microbiota with metabolic syndrome. *Obesity and metabolism* 2016; 13 (1): 16–9 (in Russian)].
 37. Schwartz A, Taras D, Schäfer K et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18 (1): 190–5.
 38. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2014; 9 (7): e100778.
 39. De la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut. *Diabetes Care* 2017; 40 (1): 54–62.
 40. Burton JH, Johnson M, Johnson J et al. Addition of a gastrointestinal microbiome modulator to metformin improves metformin tolerance and fasting glucose levels. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9 (4): 808–14.
 41. Zhao L, Zhang F, Ding X et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science* 2018; 359 (6380): 1151–6.
 42. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабобиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. Медицинский совет. 2015; 13: 94–9. [Ardatskaya M.D. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the treatment of microecological bowel disorders. *Medical Council*. 2015; 13: 94–9 (in Russian)].
 43. Rao TP, Hayakawa M, Minami T et al. Post-meal perceivable satiety and subsequent energy intake with intake of partially hydrolysed guar gum. *Br J Nutr* 2015; 113: 1489–98.
 44. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019; 22 (S1): 1–144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2019; 22 (S1): 1–144 (in Russian)].
 45. Черникова Н.А. Практические аспекты рационального питания при сахарном диабете. Русский медицинский журнал. 2009; 10: 702. [Chernikova N.A. Practical aspects of rational nutrition in diabetes mellitus. *Russian Medical Journal* 2009; 10: 702 (in Russian)].
 46. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Косарева О.В. Принципы рационального питания пациентов с сахарным диабетом. Самара: СамГМУ, 2014. [Verbovaya A.F., Sharonova L.A., Kosareva O.V. Principles of rational nutrition of patients with diabetes mellitus. Samara: SamGMU, 2014 (in Russian)].
 47. Rao TP, Quartarone G. Role of guar fiber in improving digestive health and function. *Nutrition* 2019; 59: 158–69.
 48. Ustundag, G, Kuloglu Z, Kirbas N, Kansu A. Can partially hydrolyzed guar gum be an alternative to lactulose in treatment of childhood constipation? *Turk J Gastroenterol* 2010; 21 (4): 360.
 49. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients* 2013; 5: 1417–35.
 50. Yasukawa Z, Inoue R, Ozeki M, Okubo T et al. Effect of Repeated Consumption of Partially Hydrolyzed Guar Gum on Fecal Characteristics and Gut Microbiota: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Parallel-Group Clinical Trial. *Nutrients* 2019; 11 (9): 2170.
 51. Pinou R, Sakaue Y, Kawada Y et al. Dietary supplementation with partially hydrolyzed guar gum helps improve constipation and gut dysbiosis symptoms and behavioral irritability in children with autism spectrum disorder. *J Clin Biochem Nutr* 2019; 64 (3): 217–23.
 52. Kapoor MP et al. Impact of partially hydrolyzed guar gum (PHGG) on constipation prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Func Foods* 2017; 33: 52–66.
 53. Takahashi H et al. Influence of partially hydrolyzed guar gum on constipation in women. *J Nutr Sci Vitaminol* 1994; 40 (3): 251–9.
 54. Okubo T et al. Effects of Partially Hydrolyzed Guar Gum Intake on Human Intestinal Microflora and Its Metabolism. *Biosci Biotech Biochem* 1994; 58 (8): 1364–9.
 55. Mudgil D, Barak S, Patel A, Shah N. Partially hydrolyzed guar gum as a potential prebiotic source. *Int J Biol Macromol* 2018; 112: 207–10.
 56. Takayama S, Katada K, Takagi T et al. Partially hydrolyzed guar gum attenuates non-alcoholic fatty liver disease in mice through the gut-liver axis. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (18): 2160–76.
 57. Ohashi Y, Sumitani K, Tokunaga M et al. Consumption of partially hydrolyzed guar gum stimulates Bifidobacteria and butyrate-producing bacteria in the human large intestine. *Benef Microbes* 2015; 6 (4): 451–5.
 58. Velázquez M, Davies C, Marett R et al. Effect of Oligosaccharides and Fibre Substitutes on Short-chain Fatty Acid Production by Human Faecal Microflora. *Anaerobe* 2000; 6: 87–92.
 59. Ek AC, Larsson J, von Schenck H. The correlation between energy, malnutrition and clinical outcome in an elderly hospital population. *Clin Nutr* 1990; 9: 185–9.
 60. Golay A, Schneider H, Bloese D et al. The effect of a liquid supplement containing guar gum and fructose on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995; 5: 141–8.
 61. Yamatoya K, Dekiya K, Yamada H, Ichikawa T. Effects of partially hydrolyzed guar gum on postprandial plasma glucose and lipid levels in humans. *J Jpn Soc Nutr FoodSci* 1993; 46: 199–203.
 62. Tsuda K, Inden T, Yamanaka K, Ikeda Y. Effect of partially hydrolyzed guar gum on elevation of blood glucose after sugar intake in human volunteers. *Jpn J Diet Fib* 1998; 2: 1522.
 63. Yoon S-J, Chu D-C, Raj L. Chemical and Physical Properties, Safety and Application of Partially Hydrolyzed Guar Gum as Dietary Fiber. *J Clin Biochem Nutr* 2008; 42: 1–7.
 64. Dall'Alba V, Silva F, Antonio J, Steemburgo T et al. Improvement of the metabolic syndrome profile by soluble fibre – guar gum – in patients with type 2 diabetes: A randomised clinical trial. *British J Nutrition* 2013; 110 (9): 1601–10.
 65. Trinidad T, Perez E et al. Glycemic index of Sunfibre (Cyanoposis tetragonolobus) products in normal and diabetic subjects. *Int J Food Sci Technol* 2004; 39: 1093–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 00000001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Ардатская Мария Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ; ORCID: 0000-0002-8069-0368

Mariya D. Ardatskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation; ORCID: 0000-0002-8069-0368

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.09.2021

OptiFibre®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ

1



Естественным
образом
помогает работе
и освобождению
кишечника



2



Способствует
восстановлению
баланса
кишечной
микрофлоры

Регулярная работа кишечника и баланс микрофлоры

100% растворим Без вкуса Без запаха

100% НАТУРАЛЬНЫЙ СОСТАВ

- ✓ Без сахара
- ✓ Без сахарозаменителей
- ✓ Без ароматизаторов
- ✓ Без консервантов
- ✓ Без красителей
- ✓ Без лактозы
- ✓ Без глютена
- ✓ Без ГМО



Сделано
в Германии

СГР № AM.01.48.01.003.R.000251.11.20 от 18.11.2020

®Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария) Реклама

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НА УПАКОВКЕ.

¹ Kapoor MP, et al. J Func Foods 2017;33:52-66. ² Giacarrì et al. Clin Ter. 2001; 152:21-25. ³ Takahashi et al. J Nutr. Sci. Vitaminol. 1994; 40(3):251-9. ⁴ Okubo et al. Biosci. Biotech Biochem. 1994; 58(8): 1364-1369.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.