

**РОЛЬ ПИЩЕВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ И ДИСБАЛАНСА
МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ВОЛОНТЕРОВ В МОЛОДОМ
ВОЗРАСТЕ**

Черевко Н. А.¹,
Новиков П. С.²,
Мурзинцева А. А.²,
Власюк Е. В.¹,
Вековцев А. А.³,
Былин П. Г.³,
Кондаков С. Э.⁴,
Розенштейн М. Ю.⁵,
Розенштейн А. З.⁵,
Новикова Е. А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, Томск, Россия.

² Медицинское объединение «Центр Семейной Медицины», г. Томск, Россия.

³ " Научно-производственное объединение "АртЛайф", г. Томск, Россия.

⁴ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

⁵ ImmunoHealth- РУС, Москва.

**THE ROLE OF FOOD HYPERREACTIVITY AND INTESTINAL
MICROBIOTA IMBALANCE IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC
SYNDROME IN YOUNG VOLUNTEERS**

Cherevko N. A.^a,
Novikov P. S.^b,
Murzintseva A. A.^b,
Vlasyuk E. V.^a,
Vekovtsev A. A.^c,
Bylin P. G.^c,
Kondakov S. E.^d,
Rozenshteyn A. Z.^f,
Rozenshteyn M. Yu.^f,
Novikova E. A.^a

^a Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia.

^b Center for Family Medicine, Tomsk, Russia.

^c Scientific and Production Association "ArtLife", Tomsk city, Russia.

^d Moscow State University M.V. Lomonosov Moscow, Russia.

^f ImmunoHealth- RUS, Moscow.

Резюме

Распространенность метаболического синдрома в мире составляет 20–40%. По причине высокой распространенности метаболического синдрома его раннее выявление имеет огромное значение для своевременного начала проведения профилактики осложнений. У исследователей до сих пор не существует единого мнения по этиологии, диагностики и лечению метаболического синдрома. На данный момент существуют данные что, имеются факторы риска развития метаболического синдрома, такие как генетика (полиморфизмы генов повышающие риск нарушений в углеводном и липидном обменах), образ жизни (малоподвижный образ жизни и курение), питание (недостаток некоторых витаминов и минеральных веществ, избыточное потребление калорий, нарушение соотношения потребления макронутриентов) и расстройство нормального качественного и количественного состава микробиоты. По нашему мнению, важную роль в развитие метаболических нарушений играет хроническое вялотекущее воспаления и микробиологический дисбиоз кишечника, а ключевым предиктором их развития, является состояние пищевой гиперреактивности. Целью работы являлась оценка роли пищевой гиперреактивности и дисбаланса микробиоты кишечника в развитии метаболического синдрома у волонтеров в молодом возрасте. Для достижения цели были определены специфические IgG антитела к 111 пищевым антигенам по методологии Иммунохелс (РЗН 2020/9970), определены биохимические показатели липидного и углеводного обмена, провоспалительные цитокины (IL-6, IL-17), общий анализ крови и 33 показателя микробиоты кишечника при помощи ПЦР (Колонофлор-16, премиум). В исследование были включены 60 пациентов с повышенным индексом массы тела (ИМТ>27) и 20 добровольцев с нормальным индексом массы тела (18.5<ИМТ<24.9). Материалом исследования служили образцы венозной крови и фекальные образцы. В сыворотке крови определяли концентрации цитокинов, инсулин, биохимические показатели. Фекальные образцы использовались для оценки качественного и количественного состава микробиоты толстого кишечника. Нами были получены данные говорящие о роли пищевой гиперреактивности в развитие хронического воспаления и метаболических нарушений. Также, нами была показана роль отдельных представителей микробиоты кишечника и их связь с воспалением и развитием метаболических нарушений. Таким образом, нами продемонстрирована интегральная взаимосвязь между пищевой гиперреактивностью, микробиологическим дисбиозом кишечника, показателями воспаления и маркерами метаболических нарушений. Эти данные могут лечь в основу новых путей профилактики и коррекции метаболического синдрома, а также для дальнейшего изучения в области микробиоты при различных состояниях.

Ключевые слова: пищевая гиперреактивность, микробиота, метаболический синдром, воспаление, цитокины.

Abstract

The prevalence of metabolic syndrome in the world is 20-40%. Due to the high prevalence of metabolic syndrome, its early detection is of great importance for the timely initiation of prevention of complications. Researchers still do not have a consensus on the ethology, diagnosis and treatment of metabolic syndrome. At the moment, it has only been shown that there are risk factors for the development of metabolic syndrome such as genetics, lifestyle and disorder of the normal qualitative and quantitative composition of the microbiota. In our opinion, chronic sluggish inflammation and microbiological intestinal dysbiosis play an important role in the development of metabolic disorders, and the key predictor of their development is the state of food hyperreactivity. The aim of the work was to assess the role of food hyperreactivity in the development of chronic inflammation, metabolic disorders, intestinal dysbiosis and the relationship of microbiota with inflammation indicators and metabolic disorders. To achieve the goal, specific IgG antibodies to 111 food antigens were determined using the immunohealth methodology (RZN 2020/9970), biochemical indicators of lipid and carbohydrate metabolism, proinflammatory cytokines (IL-6, IL-17), a complete blood count and 33 indicators of intestinal microbiota using PCR (Colonoflor-16, premium) were determined. The study included 60 patients with an increased body mass index and 20 volunteers with a normal body mass index. The study material included venous blood samples and fecal samples. The concentrations of cytokines, insulin, and biochemical indicators were determined in the blood serum. Fecal samples were used to assess the qualitative and quantitative composition of the colon microbiota. We obtained data indicating the role of food hyperreactivity in the development of chronic inflammation and metabolic disorders. We also showed the role of individual representatives of the intestinal microbiota and their relationship with inflammation and the development of metabolic disorders. Thus, we demonstrated an integral relationship between food hyperreactivity, intestinal microbiological dysbiosis, inflammation indicators and markers of metabolic disorders. These data can form the basis for new ways of preventing and correcting metabolic syndrome, as well as for further study in the field of microbiota in various conditions.

Keywords: food hyperreactivity, microbiota, metabolic syndrome, inflammation, cytokines.

1 Введение

Увеличение частоты осложнений метаболического синдрома в современной популяции связано с современной статистикой в молодом возрасте. Так, например, у пациентов с установленным метаболическим синдромом возрастают риски развития сердечно-сосудистых проявлений в 3 раза, сахарного диабета 2 типа (СД 2) в 5 раз и преждевременной смерти в 2 раза [1,5].

В настоящее время актуальным является изучение причин формирования ожирения. Рассматриваются ключевые аспекты нутригенетики, проблемы нарушения пищевого поведения, влияния иммунного воспаления на развитие метаболических нарушений, оценка разнообразия и функциональной активности микробиоты кишечника, а также обоснование предикторов, разработка персональных программ для людей с генетическими и эпигенетическими рисками ожирения в молодом возрасте как основного фактора развития МС [2,5,8].

Профилактика развития метаболического синдрома остается актуальной мультидисциплинарной проблемой.

Согласно новой опубликованной классификации эффекторных патологических реакций адаптивного иммунного ответа (2023 года) на антигены, выделены новые фенотипы заболеваний. В основе новой классификации включены, как ранее известные (I-IV типы) с участием специфических антител и клеточно-опосредованные реакции, так и новые, с признанием роли эндотелиальных, эпителиальных, лимфоидных клеток врожденного иммунитета и метаболитов микробиоты в инициации хронического воспаления (V–VI) и реакций на токсические вещества (VII) [10].

Ожирение и метаболический синдром в оценке новых иммунопатологических реакций были выделены в V–VI типы гиперчувствительности, как проявления нарушений целостности эпителиального барьера кишечника с развитием нейроиммуноэндокринных дисбалансов, нарушений функций и разнообразия микробиоты (КЦЖК), участия гистамина - нейротрансмиттера и иммуномодулятора системных воспалительных реакций. Метаболически - иммунная дисрегуляция (VI тип), с большой вероятностью стартует с проблем несбалансированного современного питания, связанного с особой пищевой антигенной нагрузкой на процессы ферментации, гликации, элиминации пищевых антигенов. Опосредуется дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, нарушение разнообразия микробиоты, проницаемостью кишечной стенки, нарушениями сложных клеточно-гуморальных механизмов контроля толерантности как к пищевым антигенам (пАГ), так и аутоантигенам [2,7,10].

За толерантность микробиоты отвечает интегративное сочетание факторов: состояние эпителия кишечника и их клеточных контактов, муцин, протолерогенные нейротрансмиттеры и нейропептиды, витамины (в первую очередь витамин D), толерогенная микробиота, клетки иммунной системы

(M2- макрофаги, Treg и Th17). Нарушение толерантности к пАГ может происходить, когда участники контроля за толерантностью на территории кишечника – Th17-лимфоциты и Treg не справляются со своей основной ролью. При развитии воспалительных процессов в слизистой кишечника начинает преобладать микроокружение из провоспалительных цитокинов. В результате чего нарушается баланс про- и противовоспалительных медиаторов и угнетается пролиферация и дифференцировка Treg. Данное обстоятельство ведет к избыточной активации эффекторного звена адаптивного иммунного ответа, реализуемого посредством Th17-лимфоцитов с наработкой высоких концентраций IL-17. Это в свою очередь приводит к нарушению проницаемости кишечной стенки и иммунологической толерантности к антигенам резидентной микрофлоры и пищевых продуктов. Постепенно начинает формироваться состояние пищевой гиперреактивности (ГР) с появлением различных пАГ в кровотоке, которые запускают непрерывную циркуляцию иммунных комплексов (ИК), а также антителозависимую цитотоксичность с развитием местных и системных хронических воспалительных процессов, способных приводить к сопутствующему поражению сосудов, тканей и органов с выбросом провоспалительных медиаторов и развитием метаболических нарушений [6,9,12].

Отдельного внимания заслуживает микробиота кишечника, которая взаимодействует с органами и системами, определяя функционирование организма в целом. Медицинская сторона изучения микробиоты касается, в первую очередь, наличием связей между вариативностью микроорганизмов и риском развития патологических состояний или заболеваний, в частности, развития метаболических нарушений [11,13].

Микробиота кишечника играет важную роль в регуляции липидного обмена, а именно в конечных этапах метаболизма холестерина и желчных кислот, а также контролирует правильное функционирование человеческого организма, помогая пищеварению (за счет короткоцепочечных жирных кислот и аминокислот). Микробиота выполняет несколько физиологических функций, которые принято разделять на трофическую (транспорт питательных веществ из просвета кишки к слизистой и синтез веществ необходимых для нашего метаболизма), метаболическую (участие в переваривании практически всех пищевых компонентов, а также управление скоростью метаболических процессов) и иммунологическую (взаимодействие с иммунной системой кишечника, позволяя ей нормально функционировать, а также выделяет вещества, которые подавляют развитие неблагоприятных бактерий и вирусов, участвует в поддержании толерантности). Измененный состав или количество микроорганизмов, известный как дисбиоз, нарушает гомеостаз организма и может привести к развитию неинфекционных заболеваний и метаболических нарушений, таких как СД 2 типа, ожирение, аллергия и аутоиммунные заболевания. Поэтому изучение состояния нарушения пищевой толерантности, качественного и количественного дисбаланса микробиоты является очень актуальным, а своевременная идея

персонифицированной оценки концентрация IgG к пищевым антигенам должна стать ключевым методом оценки состояния пищевой толерантности, кишечной проницаемости, хронического воспаления на территории кишечника и во всем организме в целом [3,4,13].

Обобщая всё выше сказанное, можно сделать вывод о том, что изучение состояния пищевой гиперреактивности с одновременной оценкой состояния микробиоты, биохимических и иммунологических показателей является одной из самых актуальных тем на ближайшие десятилетия.

Таким образом **целью нашей работы** являлось оценка роли пищевой гиперреактивности и дисбаланса микробиоты кишечника в развитии метаболического синдрома у волонтеров в молодом возрасте.

2 Материал и методы

В исследовании принимали участие две группы. Основная группа (30 мужчин и 30 женщин) была представлена лицами в возрасте от 20 до 45 лет, имеющими повышенный индекс массы тела ($ИМТ > 27,0 \text{ кг/м}^2$). В основную группу входили как добровольцы с уже имеющимися признаками МС (ожирение, инсулинорезистентность (или СД 2-го типа), повышенный уровень триацилглицеролов, сниженный уровень ЛПВП, $ИМТ > 27,0 \text{ кг/м}^2$ и длину окружности талии у мужчин – более 94 см, у женщин – более 80 см). Данные участники исследования были набраны на базе поликлинического отделения ООО «ЦСМ» (г. Томск). Все волонтеры подписывали информированные согласия на участие в исследовании, заполняли специальные анкеты, проходили взвешивание, измерение длины окружности талии, проходили биоимпедансометрию и сдавали венозную кровь натощак для определения лабораторных показателей.

Индекс массы тела более $27,0 \text{ кг/м}^2$ был принят для основной группы в связи имеющимися данными исследований, свидетельствующими о том, что у лиц с $ИМТ > 27,0 \text{ кг/м}^2$ отмечается заметный рост частоты развития артериальной гипертензии, болезней сердца и СД 2-го типа, являющихся составляющими МС [1]. В связи с этим $ИМТ > 27,0 \text{ кг/м}^2$ был принят в качестве обязательного критерия риска развития МС для набора добровольцев в основную группу. Контрольная группа составила 20 здоровых добровольцев (10 мужчин и 10 женщин) с нормальным значением индекса массы тела ($ИМТ=19-24$), без сопутствующих хронических заболеваний.

У всех добровольцев определяли: состав тела методом биоимпедансометрии: процентное содержание жировой и мышечной ткани (InBody 720); общий анализ крови (общее число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, индексы эритроцитов, СОЭ) при помощи гематологического анализатора - Mindray BC - 3000 plus (Китай); биохимический анализ крови (концентрацию глюкозы, триацилглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, гликированного гемоглобина) при помощи биохимического анализатора - «ACCENT- 200» (Польша) и наборов Вектор-Бест (Новосибирск); иммуноферментный анализ (IL-6, IL-17) при помощи планшетного анализатора MR-96A Mindray (Китай) с использованием наборов

Вектор-Бест (Новосибирск); Иммунохемилюминисцентный анализ (инсулин) при помощи анализатора Mindray CL-1200 (Китай) и наборов Mindray (Китай), методом ПЦР полиморфизмы генов: АРОЕ, LPL, АРОСЗ, FTO (Литех, Россия), оценка качественного и количественного состава фекальный микробиоты 33 показателя (общая бактериальная масса, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Bacteroides spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Соотношение Bacteroides spp./Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Proteus vulgaris/mirabilis*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Blautia spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Streptococcus spp.*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia inulinivorans*, *Prevotella spp.*, *Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae*, *Ruminococcus spp.*) при помощи анализатора DTPPrime5 (Россия), набор для тестирования - «КОЛОНОФЛОР-16 (премиум)» (Альфалаб, Россия), а также рассчитывали расчетные показатели: НОМА-индекс, индекс атерогенности.

У всех добровольцев были определены IgG к 111 пищевым антигенам согласно зарегистрированной методики Иммунохелс (РЗН 2020/9970) [4].

Из всех ПАГ были выделены продукты которые были объединены в кластеры согласно принципу схожести антигенного состава, в кластер на основе любой из следующих позиций: являются ПАГ продуктов входящих в одно семейства (бобовые, пасленовые), сходны по составу компонентов (молочные), аналогичное сходство в биохимических процессах их переваривания (кластер ПАГ брожения). Таким образом, были сформированы следующие кластеры: бродильные (дрожжи пекарские, дрожжи пивные, мед, виноград, тростниковый сахар, солод); молочные (казеин, молоко коровье, творог, сыр твердый, сливочное масло, йогурт, плавленый сыр); зерновые (глютен, пшеница, овес, рожь, пшено); яичные белок и желток; пасленовые (картофель, томат, баклажан, перец сладкий, перец чили, табак); бобовые (соя, фасоль, горох); тыквенные (огурец, арбуз, дыня, тыква).

Статистическая обработка данных была проведена в программе Microsoft Office Excel-2007 и Statistics 10.0 для Windows.

3 Результаты

В результате проведенного исследования были выявлены статистически значимые отличия по антропометрическим, иммунологическим, биохимическим и гематологическим показателями у лиц с повышенным ИМТ по сравнению с добровольцами с ИМТ (таблица 1).

Данные результаты подтверждают, что в группе лиц с повышенным ИМТ наблюдаются повышение жировой массы, нарушение в углеводном и липидном обменах, а также наличие хронического воспаления, сопровождаемого повышением провоспалительных медиаторов таких, как IL-6, IL-17.

При анализе микробиоты кишечника методом ПЦР были выявлены статистически значимые различия по двум показателям, представленными в таблице (таблица 2).

Также, нами были получены корреляционные связи между повышением количества *Streptococcus spp* выше допустимых значений и вероятностью развития атерогенных изменений ($OR=3,9 (1,1;13,8)$) и повышением СОЭ ($OR=6,4(1,8;37,5)$), что говорит о связи между изменениями микробиоты кишечника, метаболическими нарушениями и развитием воспаления. Была выявлена связь между превышением нормального количества *Enterobacter spp.* в кишечнике и развитием анемии (снижением гемоглобина и эритроцитов) ($OR=8,2(1,8;37,5)$).

При анализе результатов пищевой гиперреактивности были выявлено (таблица 3), что частота встречаемости гиперреактивности к пищевым антигенам у людей с повышенным ИМТ значительно выше, чем у добровольцев с нормальным ИМТ.

Нами была обнаружена связь между суммарным IgG на выделенные кластеры пищевых антигенов и концентрацией IL-17 сыворотке крови ($r=0,31$ $p<0,05$) и связь между суммарными IgG молочного кластера и концентрацией IL-6 ($r=0,35$, $p<0,05$). Также наблюдалась статистически значимая связь между индексами атерогенности ($r=0,4$, $p<0,05$), инсулинорезистентности ($r=0,36$, $p<0,05$) и провоспалительным цитокином IL-6.

При оценки генетических маркеров метаболизма нами была найдена связь между гипергликемией и наличием двух аллелей А гена FTO ($OR=6,75 (1,33,34,2)$)

4 Обсуждение

В ходе нашего исследования были получена повышенная частота встречаемости пищевой гиперреактивности у лиц с повышенным ИМТ, а также статистически значимые различия по данным биоимпеданса, биохимическим, гематологическим, иммунологическим (цитокинам) показателям у лиц с повышенным ИМТ в сравнение с лицами с нормальным ИМТ, что говорит о возможной связи между хроническим системным воспалительным процессом, пищевой гиперреактивности и метаболическими нарушениями.

Главным из процессов, объединяющие составляющие метаболического синдрома, является хроническое вялотекущее воспаление. Такое состояние характеризуется воспалительными реакциями слабой интенсивности вследствие синтеза провоспалительных медиаторов и не имеет ярко выраженных клинических проявлений. Существует прямая зависимость между проявлением значимых клинико-лабораторных маркеров МС и уровнем маркеров воспаления, что было показано в ходе нашего исследования. Нами были получены статистически значимые различия по маркерам хронического воспаления таким, как IL-6 и IL-17, а также по таким параметрам, как общее количество лейкоцитов и СОЭ.

Среди жиросекретируемых факторов (адипокинов) воспалительный регулятор IL-6 является, как один из потенциальных медиаторов, связывающих хроническое воспаление, вызванное ожирением, с резистентностью к инсулину. Жировая ткань обеспечивает до 35% циркулирующего IL-6, системные эффекты которого лучше всего продемонстрированы в печени, где путь STAT3-SOCS-3 опосредует нарушение действия инсулина IL-6. Однако, этот цитокин проявляет плейотропные функции тканеспецифичным и физиологическим образом, зависящим от контекста. Эффекты цитокина, по-видимому, зависят от его секреции: спонтанно возникающие от временного фактора (острое) или постоянно (хроническое воспаление). Последнее является условием, связанным с резистентностью к инсулину [1,14]. Полученные нами связи между провоспалительным IL-6 и развивающимися атерогенными изменениями, инсулинорезистентностью и гиперреактивностью к кластеру молочных продуктов говорит о связи между системным вялотекущим воспалительным процессом, пищевой гиперреактивностью и метаболическими нарушениями.

Важное значение при системном хроническом воспалении может играть IL-17, статистически значимое повышение которого мы также получили у лиц с повышенным ИМТ относительно лиц с нормальным ИМТ. Цитокины семейства интерлейкина-17 (IL-17) являются мощными факторами воспалительных реакций. Хотя, IL-17 изначально был идентифицирован как цитокин, который вызывает защитные эффекты против бактериальных, грибковых инфекций, IL-17 также является ключевым цитокином в поддержание толерантности и может способствовать хроническому воспалению при ряде аутоиммунных заболеваний. Полученная нами корреляция между IL-17 и суммарной концентрации специфических IgG к выделенным кластерам пищевых антигенов, также подтверждают роль IL-17 в пищевой толерантности и в развитие метаболического синдрома [11,12].

Не последнюю роль в развитие ожирения и других метаболических нарушений играет и генетика, согласно нашему исследованию это подтвердилось повышенным риском развития инсулинорезистентности у гомозигот по аллелю А по гену FTO.

В ходе исследование микробиоты были получены статистически значимые различия по соотношению *Bacteroides spp./Faecalibacterium prausnitzii* у добровольцев с повышенным ИМТ в сравнение с лицами с нормальным ИМТ, говорящие о степени анаэробного дисбаланса. Существуют данные связывающие повышения соотношения этих бактерий и развивающиеся воспалительные заболевания кишечника. Также, имеются данные литературы, которые говорят о роли соотношения *Bacteroides spp./Faecalibacterium prausnitzii* в регуляции баланса Treg/Th17 и целостность кишечного барьера, что говорит о связи между изменением в микробиоте кишечника, пищевой гиперреактивностью и развитием метаболического синдрома [3,7,11].

У добровольцев с ИМТ>27, наблюдалось снижение *Akkermansia muciniphila* в сравнение с добровольцами с нормальным ИМТ. *Akkermansia muciniphila* - это бактерия, которая играет одну из ключевых ролей в состоянии муцинового слоя, который защищает слизистую оболочку кишечника. *Akkermansia* взаимодействует с эпителиальными клетками кишечника и вырабатывает муцин, который значимо защищает слизистую оболочку от повреждений. Низкий уровень колонизации *Akkermansia muciniphila* увеличивает риск развития ожирения, диабета, воспалительных процессов и метаболических нарушений. Считается, что эти нарушения связаны с изменением барьерной функции кишечника из-за истончения муцинового слоя, что приводит к большей всасываемости токсинов в кишечнике. Этот процесс запускает целый ряд механизмов, способствующих развитию хронического воспаления и инсулинорезистентности. Благодаря функции вырабатывать муцин *Akkermansia muciniphila* участвует в процессах поддержания толерантности на территории кишечника [3,8,13].

Полученные нами корреляционные связи между повышением количества стрептококков выше допустимых значений и вероятностью развития атерогенных изменений и повышение СОЭ, также говорит о значении микробиоты в развитие воспаления на территории кишечника и развитием метаболических нарушений и согласуются с зарубежными исследованиями о роли стрептококков в развитие сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Корреляционная связь между количеством *Enterobacter spp.* в кишечнике и развитием анемии говорит о метаболической роли микробиоты и ее значение в усвояемости нутриентов. Исходя из всего вышесказанного, данные, полученные нами по микробиоте говорят о ее роли в развитие воспаления и метаболических нарушениях, а также ее значения в поддержание пищевой толерантности на территории кишечника.

5 Заключение

Таким образом, в ходе нашего исследования была показана роль пищевой гиперреактивности и влияние дисбаланса микробиоты на развитие хронического системного воспаления и метаболических нарушений. Нами были показаны взаимосвязи между концентрацией специфического IgG к пищевым антигенам, провоспалительными медиаторами, микробиологическим дисбалансом кишечника, генетическими рисками и метаболическими нарушениями. Понимание этих механизмов дает нам новые возможности в снижении уровня воспалительных маркеров, нормализации микробиоты и возможной коррекции метаболических нарушений.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Лабораторные показатели добровольцев с повышенным (ИМТ>27) и нормальным индексом массы тела (18.5<ИМТ<24.9).

Table 1. Laboratory parameters of volunteers with elevated (BMI>27) and normal body mass index (18.5<BMI<24.9).

Показатель Index	Референсные Значения Reference values	Добровольцы с 18.5<ИМТ<24.9 Volunteers with 18.5<BMI<24.9	Добровольцы с ИМТ>27 Volunteers with a BMI>27
		Me(Q1;Q3)	Me(Q1;Q3)
Жировая масса, % Fat mass, %	Жен: 20-29,9 Муж: 10-19,9 Female: 20-29,9 Male: 10-19,9	22,5 (19,7-25,1)	33,4 (32,1; 39,0)*
Мышечная масса, % Muscle mass,%	30-40	51,9 (49,1-53,0)	47,6 (44,1; 49,4)*
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	<5,2	4,8 (4,15-5,5)	5,5 (4,1; 6,1)*
ТГ, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	<1,71	0,7 (0,6-1,1)	1,3 (1,0; 2,4)*
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	Жен: 1,0–2,1 Муж: 0,9-1,8 Female: 1,0-2,1 Male: 0,9-1,8	1,4 (1,1-1,6)	1,2 (1,0;1,4)*
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	<3,5	3,1 (2,7-3,5)	3,1 (2,1; 3,6)
Индекс атерогенности Atherogenicity index	<3,0	2,56 (2,2-2,86)	2,93 (2,28; 4,55)*
Гликированный гемоглобин (%) HbA1c, %	<6	5,3 (5,0-5,7)	5,4 (5,1; 5,8)
Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) Insulin resistance index (НОМА-IR)	< 2,7	0,7 (0,42-0,98)	1,58 (0,67- 2,28)*
Инсулин мкЕд/мл Insulin, McU/ml	2,7–10,4	7,5 (3,0-11,0)	17,9 (10,9; 20,3)*

Глюкоза ммоль/л Glucose, mmol/l	3,5–6,1	4,9 (4,5;5,4)	5,5 (4,8;6,4)*
ИЛ-6 пг/мл IL-6, pg/ml	0–10	0,5 (0,0-0,8)	4,1 (3,2;6,0)*
ИЛ-17 пг/мл IL-17 pg/ml	0–20	0,4 (0,0-0,8)	3.6 (2.9-5.0)*
СОЭ мм/ч erythrocyte sedimentation rate mm/h	Жен: 2-15 Муж: 1-10 Female: 2-15 Male: 1-10	8,0 (3-11)	10 (12-18)*
ОКЛ Г/л WBC·10 ⁹ /л	4–9	5,9 (4,9-6,4)	6.2 (5.8-7.5)*
Эритроциты ·10 ¹² /л RBC·10 ¹² /л	Жен: 3,8–5,2 Муж: 4,0–5,6 Female: 3,8- 5,2 Male: 4,0-5,6	5.1 (4.8-5.2)	4.9 (4.5-5.0)
Гемоглобин г/л Hemoglobin g/l	Жен: 121–150 Муж: 130–160 Female: 121- 150 Male: 130-160	135 (129-144)	125 (121-139)

Примечание: * - уровень значимости $p < 0,05$

Note: * - significance level $p < 0.05$

Таблица 2. Лабораторные показатели добровольцев с повышенным (ИМТ>27) и нормальным индексом массы тела.

Table 2. Laboratory parameters of volunteers with increased (BMI>27) and normal body mass index.

Показатель Index	Референсные Значения Reference values	Добровольцы с 18.5<ИМТ<24.9 Volunteers with 18.5<BMI<24.9	Добровольцы с ИМТ>27 Volunteers with a BMI>27
		Me(Q1;Q3)	Me(Q1;Q3)
Соотношение Bacteroides spp./Faecalibacterium prausnitzii Ratio Bacteroides spp./Faecalibacterium prausnitzii	0,01- 100	10,0 (4,0; 13,3)	16,4 (6,7;40,0)*
Akkermansia muciniphila Lg	<11	10,0 (0.0-11.3)	7,5000 (0,0;9,8)*

Примечание: * - уровень значимости $p<0,05$

Note: * - significance level $p<0.05$

Таблица 3. Частота встречаемости IgG-опосредованной гиперреактивности в группе лиц с нормальным ($18.5 < \text{ИМТ} < 24.9$) и повышенным ($\text{ИМТ} > 27$) индексом массы тела.

Table 3. Frequency of occurrence of IgG-mediated hyperreactivity in the group of individuals with normal ($18.5 < \text{BMI} < 24.9$) and elevated ($\text{BMI} > 27$) body mass index.

Пищевые антигены Food antigens	Добровольцы с $18.5 < \text{ИМТ} < 24.9$ Volunteers with $18.5 < \text{BMI} < 24.9$	Добровольцы с $\text{ИМТ} > 27$ Volunteers with a $\text{BMI} > 27$
бродильные продукты fermentation products	50 %	98%
Молочные Dairy	15%	62%
Яичный белок и желток Egg white and yolk	16%	40%
Зерновые Cereals	12%	12%
Пасленовые Solanaceae	34%	42%
бобовые legumes	13%	25%
Тыквенные pumpkin	12%	14%

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Новиков Павел Сергеевич, врач клинико-лабораторной диагностики, заведующий клинико-диагностической лабораторией медицинского объединения «Центр Семейной медицины»;

телефон: 8(913)106-88-77;

e-mail: Pavel.N1234@yandex.ru

Novikov Pavel Sergeevich, Clinical laboratory diagnostics doctor, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory of the Medical Association “Center for Family Medicine”;

address: 634061, Tomsk, Herzen street, 44 apt. 16;

telephone: 8(913)106-88-77;

e-mail: Pavel.N1234@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Черевко Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунологии и аллергологии Сибирского государственного медицинского университета, врач аллерголог-иммунолог, директор медицинского объединения «Центр Семейной Медицины»;

телефон: 8(913)920-50-52;

e-mail: chna@0370.ru

Cherevko Natalya Anatolyevna, DSc (Medicine), MD, Immunology&Allergy Dept Professor, Siberian State Medical University;

address: 634050, Tomsk, 10 Istochная Str, App 36;

telephone: 8(913)920-50-52;

e-mail: chna@0370.ru

Мурзинцева Алина Андреевна, врач семейной медицины, врач-узи, заведующая дневного стационара «Центр Семейной медицины»;

Murzintseva Alina Andreevna, family medicine doctor, ultrasound doctor, head of the day hospital “Center for Family Medicine”;

Власюк Екатерина Викторовна, студентка 6 курса медико-биологического факультета Сибирского государственного медицинского университета;

Vlasyuk Ekaterina Viktorovna, 6th year student of the medical and biological faculty of the Siberian State Medical University;

Былин Павел Геннадьевич, ведущий инженер по внедрению новой техники и технологий Научно-Производственное Объединение, ООО «АртЛайф»;

Bylin Pavel Gennadievich, leading engineer for the implementation of new equipment and technologies Production Scientific and Production Association, ArtLife LLC;

Вековцев Андрей Алексеевич, кандидат медицинских наук, директор по науке и производству Научно-Производственное Объединение, ООО «АртЛайф»;

Vekovtsev Andrey Alekseevich, Candidate of Medical Sciences, Director for Science and Production Scientific and Production Association, ArtLife LLC;

Кондаков Сергей Эмильевич, кандидат химических наук, доктор фармацевтических наук. Ведущий научный сотрудник лаборатории химической кинетики, кафедра химической кинетики Московского государственного университета;

телефон: 8(926)323-91-98;

e-mail: ksekse@mail.ru

Kondakov Sergey Emilievich, PhD (Chemical sciences), DSc (Pharmaceutical). Leading Researcher, Laboratory of Chemical Kinetics, Department of Chemical Kinetics, Moscow State University;

address: 127434, Moscow, Krasnostudensky proezd, 3, apt. 67;

telephone: 8(926)323-91-98;

e-mail: ksekse@mail.ru

Розенштейн Марина Юзефовна, кандидат медицинских наук, врач-диетолог, член Американской ассоциации нутрициологов ANA, ведущий специалист "Иммунохелс Рус" (Москва);

телефон: 8(985)282-11-03;

e-mail: marina.rozenshteyn@gmail.com

Rozenshteyn Marina Yuzefovna, PhD (Medicine), MD, nutritionist, member of the American Association of Nutrition ANA, leading specialist "ImmunoHealth Rus" (Moscow);

address: Bolshaya Molchanovka d. 26 s 1, apt 16;

telephone: 8(985)282-11-03;

e-mail: marina.rozenshteyn@gmail.com

Розенштейн Аркадий Зильманович, доктор физ.-мат. наук, управляющий партнер клиники «ImmunoHealth»;

telephone: 8(985)922-37-91;

e-mail: arkrozen@gmail.com

Rozenshteyn Arkady Zilmanovich, DSc (Phys.-Math. Sci), Managing Partner of the ImmunoHealth Clinic;

address: Moscow, Bolshaya Molchanovka 26, apt. 16;

telephone: 8(985)922-37-91;

e-mail: arkrozen@gmail.com

Новикова Елизавета Александровна, студентка 6 курса лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета;

Novikova Elizaveta Aleksandrovna, 6th year student of the Faculty of Medicine,
Siberian State Medical University;
telephone: 8(913)116-26-56;
e-mail: loginova.elizavetka@bk.ru

Блок 3. Метаданные статьи

РОЛЬ ПИЩЕВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ И ДИСБАЛАНСА
МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СИНДРОМА У ВОЛОНТЕРОВ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ
THE ROLE OF FOOD HYPERREACTIVITY AND INTESTINAL
MICROBIOTA IMBALANCE IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC
SYNDROME IN YOUNG VOLUNTEERS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ПИЩЕВАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ И МИКРОБИОТА
FOOD HYPERREACTIVITY AND MICROBIOTA

Ключевые слова: пищевая гиперреактивность, микробиота, метаболический синдром, воспаление, цитокины.

Keywords: food hyperreactivity, microbiota, metabolic syndrome, inflammation, cytokines.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 11,

Количество таблиц – 3,

Количество рисунков – 0.

07.01.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В. Ожирение (клинические очерки). Санкт-Петербург : Дialeкт, 2007. – 240 с	Baranovsky A.Yu., Vorokhobina N.V. Obesity (clinical essays). St. Petersburg: Dialect, 2007. – 240 p.	https://fb2lib.ru/nevskiy-dialekt/ozhirenie/
2	Гмошинский И.В., Апрытин С.А., Шипелин В.А., Никитюк Д.Б., Нейромидиаторы и нейропептиды – биомаркеры метаболических нарушений при ожирении. // Проблемы эндокринологии, 2018, Т.64 (4), с 258-269	Gmoshinski I.V, Apryatin S.A, Shipelin V.A, Nikitjuk D.B. Neuromediators and neuropeptides — biomarkers for metabolic disturbances in obesity. Problems of Endocrinology, 2018, Vol 64(4), pp. 258-269.	doi: 10.14341/probl9466
3	Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Гюева И.З. Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений. Доказательная	Oinotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Gioeva I.Z. The role of microbiota in pathogenesis of dyslipidemia and associated metabolic disorders. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology, 2017, Vol 6(2) pp 29-34. (In Russ)	https://doi.org/10.17116/dokgastro20176229-34

	гастроэнтерология, 2017, Т.6 (2), с 29-34.		
4	Розенштейн М.Ю., Розенштейн А.З., Кондаков С.Э., Черевко Н.А., Современные лабораторные методы диагностики пищевой непереносимости. Бюллетень сибирской медицины, 2016, Т. 15(1), с 67-78	Rosensteyn M.Yu., Rosensteyn A.Z., Kondakov S.E., Cherevko N.A. Modern methods of food intolerance testing. Bulletin of Siberian Medicine, 2016, Vol 15(1), pp. 69-78. (In Russ.)	https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-1-69-78
5	Alkhulaifi F., Darkoh C. Meal Timing, Meal Frequency and Metabolic Syndrome. Nutrients, 2017, Vol. 14 (9), pp. 69-70.	-	doi: 10.3390/nu14091719
6	Chiaranunt P., Tai S.L., Ngai L., Mortha A. Beyond immunity: Underappreciated functions of intestinal macrophages, Front Immunol., 2021, Vol. 120, pp. 111–123.	-	doi: 10.3389/fimmu.2021.749708.
7	Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. J. Psychiatr. Res., 2015, Vol. 63, pp. 1-9.	-	DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.021

8	Flint H.J., Scott K.P., Louis P., Duncan S.H. The role of the gut microbiota in nutrition and health. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2012, Vol. 9(10), pp. 577-589.	-	DOI: 10.1038/nrgastro.2012.156
9	Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. Neuron., 2017, Vol. 7, pp. 124-136.	-	DOI: 10.1016/j.ynstr.2017.03.001
10	Jutel M., Agache I., Zemelka Wiacek M., Akdis M., Chivato T., Del Giacco S., Gajdanowicz P., Gracia I., Klimek L., Lauerma A., Ollert M., O'Mahony L., Schwarze J., Shamji M., Skypala I., Palomares O., Pfaar O., Torres M., Bernstein J., Cruz A., Durham S., Galli S., Gómez R., Guttman-Yassky E., Haahtela T., Holgate S., Izuhara K., Kabashima K., Larenas-Linnemann D, Mutius E., Nadeau K., Pawankar R., Platts-Mills T., Sicherer S., Park H., Vieths S., Wong G., Zhang L.,	-	doi: 10.1111/all.15889.

	Bilò B., Akdis C. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. Allergy, 2023, Vol. 78, pp. 2951–2974.		
11	Lee K.H., Song Y., Wu W., Kan Y., Zhang G. The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy. Clin Mol Allergy, 2020, Vol. 18, pp. 120–131.	-	doi: 10.1186/s12948-020-00120-x.
12	Novikov P.S., Cherevko N.A., Skirnevskaja A, Kondakov S.E., Rosenshtein M.J., Rosenshtein A.Z., Rezapov B.R., Muraveinik O.A. The role of IL-17 in the development of food hypersensitivity and metabolic disturbances. Proceedings XXV World Congress on Rehabilitation in Medicine and Immunorehabilitation «Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: Innovative Technologies –	-	https://istina.msu.ru/publications/article/115166211/

	2018». Barcelona, Spain, April 20–23, 2018, Vol. 10, pp. 309–314.		
13	Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. <i>Microorganisms</i> , 2019, Vol. 7 (1), pp. 14 -37.	-	DOI: 10.3390/microorganisms7010014
14	Saremi A., Anderson R., Luo P., Moritz T., Schwenke C., Allison M., Reaven P. Association between IL-6 and the existent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT). <i>Atherosclerosis</i> , 2009, Vol 203, pp. 610-614	-	doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.031
15	Sayols-Baixeras S., Dekkers K., Baldanzi G., Jönsson D., Hammar U., Lin Y., Ahmad S., Nguyen D., Varotsis G., Pita S., Nielsen N., Eklund A., Holm J., Nielsen B., Ericson U., Brunkwall L., Ottosson F.,	-	doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063914

	Larsson A., Ericson D. Klinge B., Nilsson P., Malinovschi A., Lind L., Bergström G., Sundström J., Ärnlov J., Engström G., Smith G., Orho-Melander M., Fall T. Streptococcus Species Abundance in the Gut Is Linked to Subclinical Coronary Atherosclerosis in 8973 Participants From the SCAPIS Cohort. Circulation, 2023 Vol 148(6), pp. 459–472.		
--	---	--	--