

## РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ОТДЕЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ ИХ МЕТАБОЛИЗМА В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

**СКВОРЦОВА ОЛЬГА ВИКТОРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-3329-6445, аспирант кафедры педиатрии Института профессионального образования, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздрава России, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: skvorcova\_a@bk.ru

**МИГАЧЁВА НАТАЛЬЯ БЕГИЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-0941-9871, докт. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии Института профессионального образования, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

E-mail: nbmigacheva@gmail.com

**КАГАНОВА ТАТЬЯНА ИВАНОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1559-3908, докт. мед. наук, профессор кафедры педиатрии ИПО, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: t.i.kaganova@samsmu.ru

**ЛЯМИН АРТЕМ ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-5905-1895, докт. мед. наук, доцент, директор Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru

**АНТИПОВ ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-5295-3554, биолог Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

E-mail: v.a.antipov@samsmu.ru

**Реферат. Введение.** Избыток массы тела и ожирение являются одной из приоритетных проблем в мировой педиатрии. В последние годы все более активно обсуждается роль микробиоты кишечника в развитии различных патологических состояний, в том числе детского ожирения и его осложнений. Были представлены данные, характеризующие изменения микробиоты кишечника у пациентов с лишним весом и их потенциальная роль в формировании этого заболевания. **Цель.** Рассмотреть ключевые моменты формирования микробиоты кишечника в неонатальном периоде и взаимосвязь этого процесса с развитием ожирения в последующие годы жизни ребенка, особенности микробиологического пейзажа у пациентов с ожирением и функциональная роль отдельных метаболитов в его формировании. **Материал и методы.** Обзор научной литературы в базах данных биомедицинских публикаций PubMed, Medline, eLibrary, Google Scholar и Cochrane library. **Результаты и их обсуждение.** Кишечная микробиота симбиотически взаимодействует с организмом человека, влияя на метаболическую активность и физиологические особенности. Микробиота, сформированная в раннем возрасте, является основой здоровья в целом, однако неблагоприятные воздействия на процессы формирования кишечной микробиоты младенца, среди которых рождение нефизиологическим путем, искусственное вскармливание, лечение антибактериальными препаратами, могут приводить к формированию патологических состояний. Качественные изменения кишечной микробиоты и нарушения синтеза короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с ожирением играют значимую роль в процессах метаболизма. Избыточное количество короткоцепочечных жирных кислот, вырабатываемых определенными представителями кишечной микробиоты, представляет собой дополнительный источник энергии и может вызывать ее дисбаланс, способствуя развитию ожирения. **Заключение.** Отдельные представители кишечной микробиоты в дальнейшем могут быть рассмотрены как предикторы развития осложнений ожирения. Основные короткоцепочечные жирные кислоты являются лишь малой частью широкого спектра метаболитов, продуцируемых кишечными бактериями, которые также оказывают свое влияние на метаболический и иммунный гомеостаз хозяина.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, метаболитом, короткоцепочечные жирные кислоты, ожирение у детей, метаболический синдром.

**Для ссылки.** Скворцова О.В., Мигачёва Н.Б., Каганова Т.И., [и др.]. Роль микробиоты кишечника и отдельных продуктов их метаболизма в развитии ожирения у детей // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С.81–87. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).81-87.

## ROLE OF GUT MICROBIOTA AND SELECTED METABOLIC PRODUCTS IN THE DEVELOPMENT OF CHILDHOOD OBESITY

**SKVORTSOVA OLGA V.**, ORCID ID: 0000-0003-3329-6445, Postgraduate Student, Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia.

E-mail: skvorcova\_a@bk.ru

**MIGACHEVA NATALIA B.**, ORCID ID: 0000-0003-0941-9871, Dr. sc. med., Head of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia.

E-mail: nbmigacheva@gmail.com

**KAGANOVA TATIANA I.**, ORCID ID: 0000-0002-1559-3908, Dr. sc. med., Professor at the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia.

E-mail: t.i.kaganova@samsmu.ru

**LYAMIN ARTEM V.**, ORCID ID: 0000-0002-5905-1895, Dr. sc. med., Director of the Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru

**Abstract. Introduction.** Obesity is one of the major problems in pediatrics worldwide. In recent years, the role of the gut microbiota in the development of various pathological conditions, including childhood obesity and its complications, has been increasingly discussed. We have presented the data characterizing changes in the gut microbiota in overweight patients and discussed their potential role in the development of this disease. **Aim.** To consider the key points of forming the intestinal microbiota in the neonatal period and the relationship of this process with the development of obesity in the subsequent years of the child's life, the peculiarities of the microbiological landscape in obese patients, and the functional role of individual metabolites in its formation. **Materials and Methods.** A review of the scientific literature in the biomedical publication databases, such as PubMed, Medline, eLibrary, Google Scholar, and the Cochrane Library. **Results and Discussion.** Gut microbiota interact symbiotically with the human body, influencing metabolic activity and physiological characteristics. The microbiota formed at an early age are the basis of general health, but unfavorable influences on the processes of formation of the infant's intestinal microbiota, such as non-physiological birth, artificial feeding, treatment with antibacterial drugs, can lead to the formation of pathological conditions. Metabolic processes in obese patients are particularly affected by qualitative changes in the intestinal microbiota and impaired synthesis of short-chain fatty acids. Excessive quantities of short-chain fatty acids produced by specific members of the gut microbiota represent an additional energy source and could lead to an energy imbalance, contributing to the development of obesity. **Conclusions.** Individual members of the gut microbiota can also be considered as predictors of obesity complications. Essential short-chain fatty acids are only a small part of the wide range of metabolites produced by gut bacteria, which also exert their influence on the metabolic and immune homeostasis of the human body. **Keywords:** gut microbiota, metabolome, short-chain fatty acids, children obesity, metabolic syndrome. **For reference:** Skvortsova OV, Migacheva NB, Kaganova TI, et al. The role of gut microbiota and selected metabolic products in the development of childhood obesity. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 81-87. **DOI:** 10.20969/VSKM.2024.17(3).81-87.

**Введение.** В течение нескольких десятилетий одна из самых важных медицинских и социальных проблем – детское ожирение, которое не поддается стабилизации и носит глобальный характер. Несмотря на пристальное внимание и серьезные усилия со стороны ученых, общественности и органов здравоохранения, мы продолжаем наблюдать значительную тенденцию роста распространенности этого заболевания с формированием множества осложнений в детском и молодом возрасте. Большинство исследований, посвященных изучению эпидемиологии избыточного веса и ожирения в педиатрической популяции, демонстрируют значительный рост заболеваемости в Мексике, Бразилии, странах Европы, США и, к сожалению, в России. Например, в Мексике рост частоты встречаемости детского ожирения и избытка массы тела с 1999 года по 2012 вырос с 25,5 до 32%. В 2018 году суммарная распространенность избыточного веса и ожирения продолжила расти и составила 35,7% [1]. В США, где проблема детского ожирения носит критический характер, распространенность этого заболевания с 1999 по 2018 год выросла с 14,7 до 19,2% [2]. По данным Всемирной организации Здравоохранения эпидемиологическая ситуация в странах Европы с 1975 года неуклонно ухудшается, при этом в каждой из них распространенность детского ожирения превышает 10%, а распространенность избытка массы тела – 30% [3]. Неутешительной эпидемиологическая ситуация по данной патологии выглядит и в нашей стране. По данным проведенных исследований в различных регионах РФ частота встречаемости детского ожирения в среднем достигает 14,5% [4, 5]. К сожалению, помимо высокой распространенности самого ожирения, серьезную проблему представляет и большое количество осложнений, сформированных уже в детском возрасте, в том числе метаболического синдрома. Так, по данным

научной литературы, в США распространенность только метаболического синдрома у детей достигает 8,5% [6]. Такие высокие показатели свидетельствуют о напряженной эпидемиологической ситуации, которая ставит перед учеными определенные задачи и требует поиска новых путей их решения.

В последние десятилетия вопросы формирования ожирения и способы влияния на патогенетические механизмы, лежащие в основе его развития, рассматриваются учеными не только на физиологическом, биохимическом, генетическом уровнях, но и с позиции эпигенетики, гликомики, а также микробиологии. Последнее направление в настоящее время представляет достаточно широкие перспективы и дает определенную надежду на решение проблемы как с точки зрения новых возможностей лечения, так и с позиции способов его профилактики, а также ранней диагностики и прогнозирования возможных осложнений.

**Цель исследования.** Рассмотреть ключевые моменты формирования микробиоты кишечника в неонатальном периоде и взаимосвязь этого процесса с развитием ожирения в последующие годы жизни ребенка, особенности микробиологического пейзажа у пациентов с ожирением и функциональная роль отдельных метаболитов в его формировании.

**Материалы и методы.** Обзор отечественной и зарубежной научной литературы в базах данных биомедицинских публикаций PubMed, Medline, eLibrary, Google Scholar и Cochrane library.

#### **Результаты и их обсуждение.**

1. Взаимосвязь формирования микробиоты кишечника в неонатальном периоде с развитием ожирения в последующие годы жизни ребенка. Микробиота кишечника (МК) – одна из самых сложных экосистем организма, содержащая огромное количество популяций различных микроорганизмов с большим видовым разнообразием, ассоцииро-

ваным с разными отделами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7]. Более 100 триллионов бактерий в кишечнике человека действуют симбиотически с хозяином и с различными внешними раздражителями. Количество бактерий увеличивается от проксимальных к дистальным отделам ЖКТ, и толстый кишечник содержит более 70% всех микроорганизмов [8]. Такое количество бактерий приводит к различной метаболической активности и влияет на физиологические особенности хозяина. Видовое разнообразие участвует в метаболизме непереваренных полисахаридов, выработке витаминов, синтезе желчных кислот, играет роль в дифференцировке клеток кишечного эпителия, участвует в регуляции работы иммунной системы, экспрессии генов и тем самым может влиять на формирование какой-либо патологии [9, 10].

Имеются убедительные данные о том, что микробиота, сформированная в раннем возрасте, является основой здоровья человека в целом, а различные неблагоприятные воздействия на процессы формирования МК младенца могут приводить к реализации в последующем многих патологических состояний и большой группы хронических неинфекционных заболеваний [11]. Именно поэтому, в соответствии с концепцией первых 1000 дней жизни, профилактику таких заболеваний, в том числе ожирения, необходимо начинать с контроля влияния на МК факторов окружающей среды в раннем детском возрасте. Известно, что с первыми микробами ребенок встречается еще внутриутробно, через плаценту и амниотическую жидкость [12, 13]. Однако основная колонизация пищеварительного тракта начинается с момента рождения. Этот процесс включает в себя три этапа: прохождение по родовым путям, грудное вскармливание и переход на нормальное питание, характерное для взрослого человека [14]. При рождении кишечник человека содержит незначительное количество бактерий, но сразу после родов начинает заселяться рядом микроорганизмов – процесс, на который влияют различные экзогенные и эндогенные факторы (вагинальная и фекальная микробиота матери, окружающая среда, бактериальная флора кожи). В течение первых 12-24 часов внеутробной жизни основными кишечными бактериями являются факультативно-анаэробные микроорганизмы – *Escherichia coli*, представители родов *Enterococcus* и *Streptococcus*. Впоследствии, со второго по третий день, эти бактерии создают анаэробную среду, способствующую росту облигатных анаэробов (*Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp.) [15]. Предположительно, это происходит за счет снижения окислительно-восстановительного потенциала окружающей среды. В течение двух недель бактериальная популяция увеличивается с преобладанием представителей родов *Bacteroides* и *Clostridium*. У детей, находящихся на грудном вскармливании, преобладают *Bifidobacterium* spp. На их долю приходится 60%-90% фекальной флоры, тогда как на долю молочнокислых бактерий – около 1% [16]. В норме, после первых 4-6 месяцев жизни начинается введение прикорма, что приводит к дальнейшей дифференцировке микроорганизмов, при-

сутствующих у взрослых. К ним относятся *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [15]. Таким образом, правильное формирование МК в младенчестве является одной из самых значимых составляющих развития детского организма и, согласно исследованиям, значительно снижает риски развития патологических состояний в будущем, включая ожирение.

Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на формирование МК у новорожденного, является рождение нефизиологическим путем. В настоящее время описаны отличия формирования МК у детей, рожденных естественным путем и с помощью кесарева сечения, и продемонстрировано, что риск развития ожирения у детей, рожденных оперативным путем, был значимо выше [17, 18]. В то же время, при проведении масштабного швейцарского исследования, в котором были собраны анамнестические данные более 97 тысяч молодых людей положительной взаимосвязи развития ожирения со способом родоразрешения матери выявлено не было [19]. Имеющиеся противоречия, безусловно, требуют проведения дальнейших исследований в данной области.

Еще одним широко обсуждаемым фактором, способным оказывать влияние на формирование ожирения у детей, является грудное вскармливание. Известно, что материнское молоко содержит множество разнообразных микроорганизмов, включая определенные представители родов *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Lactobacillus*. Они вносят непосредственный вклад в формирование МК ребенка [20, 21]. Согласно крупному ретроспективному многоцентровому исследованию, включающему 12 стран и 4740 обследуемых пациентов, дети, находившиеся на грудном вскармливании, имели значимо более низкий риск развития ожирения в 9-11 летнем возрасте по сравнению с детьми, получавшими искусственное вскармливание [22].

Кроме того, фактором, напрямую связанным с формированием МК у ребенка, является антибактериальная терапия матери во время беременности или грудного вскармливания, а также использование антибиотиков при лечении новорожденных. Была получена статистически значимая взаимосвязь изменения состава микробиоты родовых путей при пероральном применении антибактериальной терапии в любом триместре беременности, что потенциально может влиять на формирование МК новорожденного [23]. Было выявлено значительное изменение состава МК, которое заключалось в снижении количества бактерий рода *Bifidobacterium* и увеличении количества представителей родов *Klebsiella* и *Enterococcus* у детей, получавших антибиотики, по сравнению с контрольной группой. Полное восстановление МК в среднем происходило лишь через 12 месяцев [24]. Очевидно, что подобные результаты являются поводом для размышления и более подробного изучения факторов, влияющих на развитие ожирения у детей из групп риска, а также поиска способов влияния на формирование МК у детей на всех этапах жизни и развития.

2. Изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с ожирением и его значение в патогенезе

заболевания. Появление первых предположений о том, что у пациентов с ожирением изменение МК может являться как одним из следствий, так и патогенетической составляющей этого заболевания послужило поводом для проведения множества исследований в этой области. Главной особенностью МК у пациентов с ожирением, имеющим серьезную доказательную базу, является изменение соотношения Firmicutes и Bacteroidetes в сторону уменьшения последних [25, 26]. В исследованиях, проведенных на грызунах, было отмечено, что избыточное количество Firmicutes было пропорционально степени ожирения у мышей [27]. Было показано, что увеличение численности видов *Clostridium leptum* и *Eubacterium hallii* в совокупности со снижением уровня *Faecalibacterium prausnitzii* и *Clostridium difficile* ассоциировано с ожирением и избыточным весом у детей дошкольного и школьного возраста [28]. Также, у людей с ожирением значительно выше уровень таких представителей Firmicutes, как *Clostridium coccoides*, *C. leptum* и порядка Enterobacteriales (*Escherichia coli*), но содержание бактерий рода *Lactobacillus* при этом снижено [29]. Кроме того, было доказано, что указанные виды Firmicutes положительно коррелируют с наличием висцерального ожирения, в то время как *C. difficile* и различные представители рода *Staphylococcus*, напротив, демонстрируют положительную корреляцию с низким индексом массы тела [30].

Определенные особенности при ожирении, в том числе у детей, описаны и для количественного и качественного состава микроорганизмов, относящихся к типу Bacteroidetes, который состоит в основном из грамотрицательных бактерий, в отличие от преимущественно грамположительных бактерий типа Firmicutes. Было проведено несколько исследований, которые выявили положительную взаимосвязь между количественным содержанием *Bacteroides fragilis* и ожирением в детском возрасте. Также у детей с ожирением и избытком массы тела количество *Lactobacillus spp.* было выше, чем у детей без ожирения. В то же время, бактерии, принадлежащие к другим типам (*Methanobrevibacter smithii*, *Akkermansia muciniphila*, а также представители семейства *Bifidobacteriaceae*) были ассоциированы с низким индексом массы тела [31].

Одна из гипотез о роли микробиоты в развитии ожирения заключается в способности бактерий извлекать энергию из неперевариваемых полисахаридов, что является дополнительным источником калорий для организма хозяина [32]. Другая теория предполагает, что МК может регулировать уровни липополисахаридов в крови, дисбаланс которых может способствовать возникновению хронического неспецифического воспаления (ХНВ) на фоне ожирения [33]. Кроме того, предполагается, что МК человека способна регулировать экспрессию генов организма хозяина, связанных с запасом и расходом энергии [30]. Также, определенную роль в формировании осложнений ожирения приписывают микроорганизмам типа *Proteobacteria*. Так, показано, что при увеличении численности протеобактерий происходит снижение продукции слизи, что приво-

дит к повреждению защитного кишечного барьера и также способствует развитию ХНВ [34].

Наконец, ученым удалось приблизиться к описанию функций *Akkermansia muciniphila* – единственному в настоящее время культивируемому представителю типа *Verrucomicrobia*. Бактерии рода *Akkermansia* являются муциндеградирующими бактериями, которые участвуют в обеспечении целостности кишечного барьера и поддерживают состав МК в состоянии зубиоза, что потенциально способствует сохранению нормальной массы тела [35, 36]. Отмечено, что сниженные уровни *A. muciniphila* наблюдались у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и нарушениями обмена веществ, что позволяет предположить наличие у этих бактерий противовоспалительных свойств [37].

Таким образом, полученные результаты, с одной стороны, свидетельствуют о значимой роли МК в формировании ожирения и дают основания для размышлений на тему возможностей ее модификации для профилактики и лечения этого заболевания. С другой стороны, мы сегодня понимаем, что МК является мощной системой, способной к саморегуляции, оказывающей эпигенетическое влияние на реализацию генетической программы организма, в связи с чем реальные возможности коррекции МК с терапевтической или превентивной целью должны быть тщательно спланированы и оценены в клинических исследованиях.

3. Роль короткоцепочечных жирных кислот в метаболизме и формировании ожирения. Важнейшей частью исследований МК является изучение не только видового разнообразия и функций отдельных микроорганизмов, но и конечные продукты жизнедеятельности определенных бактерий. Такими продуктами являются биоактивные метаболиты, которые связывают целевые рецепторы, активируют сигнальные каскады и модулируют метаболические пути с локальными и системными эффектами [38, 39]. Основными продуктами метаболизма, представляющими наибольший интерес с позиции изучения вопросов ожирения, являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК). Они относятся к классу конечных продуктов жизнедеятельности бактерий, которые образуются в основном в результате ферментации неперевариваемых углеводов. Это пируват, резистентный крахмал, полисахариды, олигосахариды [40]. КЖК являются источником энергии для эпителиальных клеток кишечника и регулируют их функции, модулируют пролиферацию и дифференцировку, а также влияют на работу энтероэндокринных клеток, обеспечивая перистальтику кишечника и укрепляя его барьерные функции, таким образом, оказывая влияние на метаболизм хозяина в целом [41].

Основные КЖК включают уксусную, пропионовую, масляную, валериановую и капроновую кислоты, на долю которых приходится от двух до шести углеродных (С) единиц. Среди которых ацетат (С2), пропионат (С3) и бутират (С4) являются наиболее распространенными КЖК в организме человека [42]. В толстом кишечнике ежедневно вырабатывается около 500-600 ммоль КЖК, в зависимости

от содержания пищевых волокон [43]. По наличию и количеству данных продуктов метаболизма можно косвенно судить о метаболической активности микробиоты. Микробная продукция КЖК необходима для целостности слизистой кишечника, выработки слизи, обеспечения энергии для эпителиальных клеток, а также для поддержания иммунной функции слизистой оболочки [44].

В настоящее время довольно подробно описаны некоторые функции и пути метаболической активности основных КЖК. Наиболее изученными в этой области являются ацетат и бутират. Ацетат может действовать путем взаимодействия с рецепторами, связанными с G-белком, и влияет на механизмы формирования инсулинорезистентности (ИР) [45]. Было показано, что ацетат играет прямую роль в подавлении аппетита, воздействуя на гипоталамические структуры [46]. В исследовании на крысах было обнаружено, что ацетат коррелирует с развитием инсулинорезистентности и увеличением секреции грелина, который является гормоном, стимулирующим аппетит. Следовательно, избыточная продукция ацетата может быть связана с патологическим увеличением массы тела [47].

Бутират является основным источником энергии для колоноцитов и оказывает защитный эффект в отношении развития ряда воспалительных заболеваний кишечника [48]. Было отмечено, что бутират может оказывать свое влияние на метаболизм, способствуя окислению жирных кислот [49]. Кроме того, было продемонстрировано, что бактерии *F. rausnitzii*, образующие бутират, обладают дополнительными противовоспалительными свойствами. Поэтому уменьшение численности данных бактерий в КМ может быть связано с развитием ХНВ, а, следовательно, с развитием ожирения и его осложнений [50].

Менее изученной КЖК является пропионовая кислота, продуцентом которой являются бактерии из групп *Bacteroides*, *Fimicutes* и *Lachnospiraceae*. Один из самых значимых клинических эффектов пропионата заключается в его влиянии на липидный обмен, который проявляется в виде снижения концентрации холестерина и уменьшения накопления жира [51]. Также эта КЖК обладает противоопухолевой и противовоспалительной активностью, что расширяет возможности влияния на МК при ожирении [52].

Таким образом, изменения МК и нарушения синтеза КЖК у пациентов с ожирением играют значимую роль в процессах метаболизма. Вероятно, избыточное количество КЖК, вырабатываемых определенными представителями кишечной микробиоты, представляет собой дополнительный источник энергии и может вызывать ее дисбаланс, способствуя развитию ожирения [53]. Наряду с этим, КЖК участвуют в секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы посредством взаимодействия с определенными рецепторами и влияют на выработку пептидных гормонов, которые контролируют аппетит [54]. Существующие противоречия в понимании и интерпретации полученных к настоящему моменту результатов могут указывать на участие в этих процессах дополнительных, еще не изученных,

специфических бактерий или метаболитов, которые гипотетически могут запускать определенные регуляторные каскады путем взаимодействия с рецепторами [55].

**Выводы.** На основании анализа современных научных литературных данных можно констатировать, что значение кишечной микробиоты и ее отдельных метаболитов в формировании ожирения не вызывает сомнений. Отдельные представители МК в дальнейшем могут быть рассмотрены как предикторы развития осложнений ожирения. Основные КЖК являются лишь малой частью широкого спектра метаболитов, продуцируемых кишечными бактериями, которые также оказывают свое влияние на метаболический и иммунный гомеостаз хозяина. Понимание точной природы взаимодействия хозяина и МК может привести к открытию новых способов влияния на энергетический обмен и иммунометаболические процессы, а значит, к разработке новых стратегий предотвращения и лечения осложнений, связанных с ожирением. Представленные данные требуют дальнейшего глубокого анализа клинико-метаболических, иммунологических и микробиологических взаимосвязей у пациентов с ожирением и открывают множество перспектив для создания новых подходов к его профилактике и лечению.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torres-González EJ, Zamarripa-Jáuregui RG, Carrillo-Martínez JM, et al. Prevalence of overweight and obesity in school-age children. *Gac Med Mex.* 2020; 156 (3): 182–186. DOI: 10.24875/GMM.M20000390
2. Tsoi MF, Li HL, Feng Q, et al. Prevalence of Childhood Obesity in the United States in 1999–2018: A 20-Year Analysis. *Obes Facts.* 2022; 15 (4): 560–569. DOI: 10.1159/000524261
3. Nittari G, Scuri S, Petrelli F, et al. Fighting obesity in children from European World Health Organization member states. Epidemiological data, medical-social aspects, and prevention programs. *Clin Ter.* 2019; 170 (3): 223–230. DOI: 10.7417/CT.2019.2137
4. Окорокров П.Л., Васюкова О.В., Ширяева Т.Ю. Скорость основного обмена в покое и факторы его вариабельности у подростков с простым ожирением // Вопросы детской диетологии. – 2019. Т. 17, вып. 3. – С.5–9. [Okorokov PL, Vasyukova OV, Shiryayeva TYu. Skorost' osnovnogo obmena v pokoe i faktory ego variabel'nosti u podrostkov s prostym ozhireniem [Resting metabolic rate and factors of its variability in adolescents with obesity]. *Voprosy detskoj dietologii [Pediatric Nutrition]*. 2019; 17 (3): 5–9. (In Russ.). DOI: 10.20953/1727–5784–2019–3–5–9
5. Дахкильгова Х.Т. Детское ожирение: современное состояние // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17, вып. 5. – С.47–53. [Dakhkilgova KhT. Detskoe ozhirenie: sovremennoe sostoyanie [Childhood obesity:

- the current state of the problem]. *Voprosy detskoj dietologii [Pediatric Nutrition]*. 2019; 17 (5): 47–53. (In Russ.). DOI: 10.20953/1727–5784–2019–5–47–53
6. DeBoer M. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*. 2019; 11 (8): 81–88. DOI: 10.3390/nu11081788
  7. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. 2018; 9 (4): 308–325. DOI: 10.1080/19490976.2018.1465157
  8. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (29): 8787–8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
  9. Allam–Ndoul B, Castonguay–Paradis S, Veilleux A. Gut Microbiota and Intestinal Trans–Epithelial Permeability. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (17): E6402. DOI: 10.3390/ijms21176402
  10. Cuevas–Sierra A, Ramos–Lopez O, Riezu–Boj JI, et al. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in Nutrition*. 2019; 10 (1): 17–30. DOI: 10.1093/advances/nmy078
  11. Stiemsma LT, Michels KB. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatrics*. 2018; 141 (4): e20172437. DOI: 10.1542/peds.2017–2437
  12. Brines J, Rigourd V, Billeaud C. The First 1000 Days of Infant. *Healthcare*. 2022; 10: 106. DOI: 10.3390/healthcare10010106
  13. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother’s Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol*. 2018; 9: 361. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00361
  14. Francino MP. Birth Mode–Related Differences in Gut Microbiota Colonization and Immune System Development. *Ann Nutr Metab*. 2018; 73 (3): 12–16. DOI: 10.1159/000490842
  15. Carr LE, Virmani MD, Rosa F, et al. Role of Human Milk Bioactives on Infants’ Gut and Immune Health. *Front Immunol*. 2021; 12: 604080. DOI: 10.3389/fimmu.2021.604080
  16. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, et al. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 1039. DOI: 10.3390/nu12041039
  17. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes*. 2015; 39 (4): 665–670. DOI: 10.1038/ijo.2014.180
  18. Masukume G, Khashan AS, Morton SMB, et al. Caesarean section delivery and childhood obesity in a British longitudinal cohort study. *PLoS One*. 2019; 14 (10): e0223856. DOI: 10.1371/journal.pone.0223856
  19. Ahlqvist VH, Persson M, Magnusson C, Berglind D. Elective and nonelective cesarean section and obesity among young adult male offspring: A Swedish population–based cohort study. *PLoS Med*. 2019; 16 (12): e1002996. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002996
  20. Gómez–Gallego C, Morales JM, Monleón D, et al. Human Breast Milk NMR Metabolomic Profile across Specific Geographical Locations and Its Association with the Milk Microbiota. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1355. DOI: 10.3390/nu10101355
  21. Solís G, de Los Reyes–Gavilan CG, Fernández N, et al. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast–milk and the infant gut. *Anaerobe*. 2010; 16 (3): 307–310. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2010.02.004
  22. Ma J, Qiao Y, Zhao P, Li W, et al. ISCOLE Research Group. Breastfeeding and childhood obesity: A 12–country study. *Matern Child Nutr*. 2020; 16 (3): e12984. DOI: 10.1111/mcn.12984
  23. Stokholm J, Schjørring S, Eskildsen CE, et al. Antibiotic use during pregnancy alters the commensal vaginal microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (7): 629–635. DOI: 10.1111/1469–0691.12411
  24. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, et al. Effects of early–life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 893. DOI: 10.1038/s41467–022–28525–z
  25. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019; 11 (11): E2690. DOI: 10.3390/nu11112690
  26. Самойлова Ю.Г., Саган Е.В., Олейник О.А., [и др.]. Таксономическая характеристика микробиоты толстого кишечника и ее взаимосвязь с эндокринной системой у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, вып. 5. – С.23–32. [Samojlova YuG, Sagan EV, Olejnik OA, et al. Taksonomicheskaya harakteristika mikrobioty tolstogo kishechnika i ee vzaimosvyaz’ s endokrinnoj sistemoy u detej i podrostkov s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem [Taxonomic characteristics of the microbiota of the large intestine and its relationship with the endocrine system in overweight and obese children and adolescents]. *Pediatriya; Zhurnal imeni GN Speranskogo [Pediatrics named after GN Speransky]*. 2022; 101 (5): 23–32. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031–403X–2022–101–5–23–32
  27. Galaris A, Fanidis D, Stylianaki EA, et al. Obesity Reshapes the Microbial Population Structure along the Gut–Liver–Lung Axis in Mice. *Biomedicines*. 2022; 10 (2): 494. DOI: 10.3390/biomedicines10020494
  28. Borgo F, Verduci E, Riva A, et al. Relative Abundance in Bacterial and Fungal Gut Microbes in Obese Children: A Case Control Study. *Child Obes*. 2017; 13 (1): 78–84. DOI: 10.1089/chi.2015.019
  29. Sun J, Qiao Y, Qi C, et al. High–fat–diet–induced obesity is associated with decreased antiinflammatory *Lactobacillus reuteri* sensitive to oxidative stress in mouse Peyer’s patches. *Nutrition*. 2016; 32 (2): 265–272. DOI: 10.1016/j.nut.2015.08.020
  30. Indiani CMDSP, Rizzardi KF, Castelo PM, et al. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Child Obes*. 2018; 14 (8): 501–509. DOI: 10.1089/chi.2018.0040
  31. Ignacio A, Fernandes MR, Rodrigues VA, et al. Correlation between body mass index and faecal microbiota from children. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22 (3): 258. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.031
  32. Петрова П.Ю., Ара А.Д., Трапезникова Е.С., Буданова Е.В. Состав кишечной микробиоты как фактор риска развития ожирения у детей // Анализ риска здоровью. – 2021. – Вып. 1. – С.159–172. [Petrova PYu, Aga AD, Trapeznikova ES, Budanova EV. Sostav kishechnoj mikrobioty kak faktor riska razvitiya ozhireniya u detej [The composition of the intestinal microbiota as a risk factor for obesity in children]. *Analiz riska zdorov’yu [Health Risk Analysis]*. 2021; 1: 159–172 (In Russ.). DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.17
  33. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. 2021; 137: 111315. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111315
  34. Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74 (9): 1251–1262. DOI: 10.1038/s41430–020–0607–6

35. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. *Microb Pathog.* 2017; 106: 171–181. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.02.005
36. Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners. *Gut.* 2020; 69 (12): 2232–2243. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260
37. Macchione IG, Lopetuso LR, Ianaro G, et al. Akkermansia muciniphila: key player in metabolic and gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23 (18): 8075–8083. DOI: 10.26355/eurrev\_201909\_19024
38. Abdul Rahim MBH, Chilloux J, Martínez-Gili L, et al. Diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome: importance of short-chain fatty acids, methylamines and indoles. *Acta Diabetol.* 2019; 56 (5): 493–500. DOI: 10.1007/s00592-019-01312-x
39. Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut.* 2021; 70 (6): 1174–1182. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323071
40. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc.* 2021; 80 (1): 37–49. DOI: 10.1017/S0029665120006916
41. Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, et al. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23 (3): 1105. DOI: 10.3390/ijms23031105
42. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature.* 2016; 535 (7610): 56–64. DOI: 10.1038/nature18846
43. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11 (10): 577–591. DOI: 10.1038/nrendo.2015.128
44. Кайтмазова Н.К. Микробиота кишечника и ее влияние на организм // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6, вып. 3. – С.20. [Kajtmazova NK. Mikrobiota kishechnika i ee vliyanie na organism [Gut microbiota and its effect on the body]. *Sovremennye voprosy biomeditsiny [Modern Issues of Biomedicine].* 2022; 6 (3): 20. (In Russ.)]. DOI: 10.51871/2588-0500\_2022\_06\_03\_8
45. Hernández MAG, Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients.* 2019; 11 (8): E1943. DOI: 10.3390/nu11081943
46. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014; 5: 3611. DOI: 10.1038/ncomms4611
47. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020; 17 (20): E7618. DOI: 10.3390/ijerph17207618
48. Kim H, Jeong Y, Kang S, et al. Co-Culture with Bifidobacterium catenulatum Improves the Growth, Gut Colonization, and Butyrate Production of Faecalibacterium prausnitzii: In Vitro and In Vivo Studies. *Microorganisms.* 2020; 8 (5): 788. DOI: 10.3390/microorganisms8050788
49. Beisner J, Filipe Rosa L, Kaden-Volynets V, et al. Prebiotic Inulin and Sodium Butyrate Attenuate Obesity-Induced Intestinal Barrier Dysfunction by Induction of Antimicrobial Peptides. *Front Immunol.* 2021; 12: 678360. DOI: 10.3389/fimmu.2021.678360
50. Coppola S, Avagliano C, Calignano A, Berni Canani R. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. *Molecules.* 2021; 26 (3): 682. DOI: 10.3390/molecules26030682
51. Anachad O, Taouil A, Taha W, et al. The Implication of Short-Chain Fatty Acids in Obesity and Diabetes. *Microbiology Insights.* 2023; 16: 11786361231162720. DOI: 10.1177/11786361231162720
52. Ziętek M, Celewicz Z, Szczuko M. Short-Chain Fatty Acids, Maternal Microbiota and Metabolism in Pregnancy. *Nutrients.* 2021; 13 (4): 1244. DOI: 10.3390/nu13041244
53. Ilyés T, Silaghi CN, Crăciun AM. Diet-Related Changes of Short-Chain Fatty Acids in Blood and Feces in Obesity and Metabolic Syndrome. *Biology.* 2022; 11 (11): 1556. DOI: 10.3390/biology11111556
54. Neag MA, Craciun AE, Inceu AI, et al. Short-Chain Fatty Acids as Bacterial Enterocytes and Therapeutic Target in Diabetes Mellitus Type 2. *Biomedicines.* 2022; 11 (1): 72. DOI: 10.3390/biomedicines11010072
55. Murugesan S, Nirmalkar K, Hoyo-Vadillo C, et al. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018; 37 (4): 621–625. DOI: 10.1007/s10096-017-3143-0