

2. Из 100 опрошенных только у 9 была проведена денситометрия, что говорит об отсутствии адекватной первичной диагностики остеопороза на приеме врача-эндокринолога.

3. СД 1 типа приводит к микрососудистым осложнениям, которые в свою очередь прямо коррелируют с риском возникновения остеопороза.

4. Необходимо акцентировать внимание на уменьшение показателей роста и СКФ у больных с СД 1 типа, отражающих повышенную остеорезорбцию.

5. У большинства пациентов выявлен низкий уровень употребления препаратов кальция и витамина D, а также низкая физическая активность, что говорит об отсутствии профилактики развития остеопороза.

Список литературы.

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 9. — М. 2019. — 214 с.

2. Лесняк О.М. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом Российской ассоциации по остеопорозу // Ярославль: ИПК Литера, 2014. — 217 с.

3. Мистяков М.В. Сахарный диабет и остеопороз/Бардымова Т.П., Цыреторова С.С.//Сибирский медицинский журнал (Иркутск).— 2015.— 6 с.

4. Пигарова Е.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых/ Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К. // Федеральные клинические рекомендации.— 2016.— 25 с.

5. Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK [Электронный ресурс] // FRAX * Инструмент оценки риска перелома. URL: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs> (дата обращения: 21.01.2019);

6. International physical activity questionnaire, 2002. URL: https://sites.google.com/site/theipaq/questionnaire_links (дата обращения: 21.01.2019).

РОЛЬ МИКРОБИОМА ЧЕЛОВЕКА В РАЗВИТИИ ПРЕДИАБЕТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Куприянова И. Н.

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Человеческий организм обильно заселен микроорганизмами, т.к. является открытой экосистемой. Макроорганизм и населяющая его микрофлора составляют четко интегрированную структуру, сложившуюся в процессе длительного эволюционного развития[1]. Микробиота — это термин, который используется для характеристики микробиоценоза отдельных ор-

ганов и систем (кожа, полость рта, влагалище, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), легкие, плацента, грудное молоко и т.д.), генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши в определенный период времени на определенной географической территории. Микробиота осуществляет сложную систему межвидового метаболизма за счет эффективного использования питательных веществ, кислорода, света для обеспечения жизнедеятельности огромного числа микробных единиц [24]. Подчиняясь законам биологической целесообразности, млекопитающие, включая человека, образно говоря, заключили со многими из резидентных микробов не только пакт о ненападении, но и договор о взаимопомощи на случай внешних угроз, в том числе исходящих от патогенных вирусов и бактерий. Микробиота сыграла ключевую роль в эволюции иммунной системы нашего организма [10]. Важным достижением начала XXI века было изучение исследования микробиома человека. В 2007 году были запущены крупные проекты: Human Microbiome Project (HMP- <http://hmpdacc.org>) в США, Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT) в Великобритании, MetaGut projects во Франции и Китае, Canadian Human Microbiome Initiative в Канаде и проект «Метагеном» в России. Термин «микробиом» был предложен в 2001 году под которым обозначается совокупность генов микроорганизмов, обитающих в организме человека. Основой для изучения микробиома человека явились исследования воды Тихого океана, когда в 1991 году была выделена и идентифицирована последовательность гена 16S рРНК [5,24]. В 1998 году был введен термин «метагеномика» как анализ совокупности генов в определенной среде. Метод секвенирования генов 16S рРНК и некодирующих участков (так называемое шотган-секвенирование, англ.: shotgun sequencing) положены в основу изучения генома человека. Проект «Микробиом человека» (HMP) Национального института здравоохранения США включал исследование микробиома пяти биотопов организма человека (полость рта, дыхательные пути, влагалище, кожа, кишечник) и состоял из двух этапов [26].

Первый этап HMP был направлен на определение состава «здорового» микробиома. У 300 здоровых американских добровольцев в возрасте 18–40 лет были отобраны 10000 проб из различных биотопов, которые изучались методом мета-геномного секвенирования 16S рРНК. По данным Национального института здоровья США, было установлено, что в человеческом организме колонизирует 1013–1014 микроорганизмов, находящихся в контакте с окружающей средой. Бактериальный геном микробиома в 150 раз превосходит геном человека [19]. Так, если в геноме человека содержится 22000 генов, кодирующих белки для регуляции метаболизма, то микробиом добавляет еще около 8 млн уникальных бактериальных генов. *Homo sapiens* был назван «суперорганизмом», т.к. организм человека состоит на 10% из собственно человеческих клеток и на 90% из бактерий, населяющих различные биотопы

человека [7,26]. На 1 клетку тела человека приходится 1,3 бактериальной клетки. «Ядро» кишечного микробиома человека состоит из представителей 2 типов бактерий: Firmicutes и Bacteroidetes [9]. Эубиоз — это состояние здорового/нормального профиля микробиома кишечника (МК) в соотношении 95% Bacteroidetes и 5% Firmicutes ($B / F > 1$). МК отвечает за здоровье организма человека/хозяина, обеспечивают колонизационную резистентность организма к условно-патогенным бактериям, являются барьером на пути экзогенной микрофлоры [9]. Микробиота кишечника участвует в образовании короткоцепочечных жирных кислот (ацетат, бутират, пропионат), аминокислот с разветвленными боковыми цепями, влияющих на метаболизм липидов и других ключевых метаболитов [14]. Проект ОМИКИ показал, что микробиота взаимодействует с органами и системами, определяя функционирование организма в целом как у здорового человека, так и при развитии заболеваний. Цель программы MetaHIT — определить «взаимодействия между генами микробиоты кишечника человека у здоровых и больных» (<http://www.metahit.eu/>) [26]. Общими усилиями совместно с BGI (Beijing Genomics Institute, Китай) создан каталог из 3,3 млн. доминантных бактериальных генов в метагеноме кишечника человека [27].

Микробиом изменяется при различных патологических состояниях. Поэтому второй этап проекта HMP (HMP2) был направлен на изучение трех микробиом-ассоциированных состояний: беременность и преждевременные роды (микробиом влагалища беременных женщин), воспалительные заболевания кишечника (кишечный микробиом) и преддиабет [25].

Одной из проблем здравоохранения является сахарный диабет 2 типа (СД2). В США 10% взрослого населения страдают СД2. Преддиабет имеется у 30% населения, в течение жизни у этих лиц в 70% разовьется клинический СД2 [3]. При СД2 имеются сложные взаимоотношения между хозяином и микробиомом [17]. У больных с СД2 установлено более высокое отношение B / F (более высокие показатели Bacteroidetes к Firmicutes), чем у здоровых лиц [18]. В метагеномном исследовании у 345 китайцев с СД2 было выявлено 60000 маркеров, связанных с изменением микробиома кишечника, — снижение количества бактерий, продуцирующих бутират, увеличение окислительного стресса [20]. Проведенное исследование в Дании на двух группах лиц: без диабета (29 человек) и СД2 (75 человек), показало наличие определенных метаболитов, которые продуцировались микробными кластерами при инсулинорезистентности и метаболическом синдроме. Это подтверждает гипотезу о том, что определенные изменения микробиома способствуют развитию СД2 [11,16]. Микробиом играет важную роль в развитии СД2, а дисбиоз является причиной заболевания. Преддиабет и СД2 часто связаны с инсулинорезистентностью (ИР). Крайне важно было изучить общий профиль молекул хозяина и микробов у лиц с преддиабетом и/или резистентностью к инсулину

с течением времени, чтобы полностью понять молекулярные пути и то, как эти состояния влияют как на биологические ответы при экологических проблемах (например, в период вирусных инфекций) [6, 13].

Для изучения особенностей формирования СД2 на ранних стадиях был реализован проект iNMP, интегрированный в «Омикс» (IPOP) [2]. Под наблюдением в течение четырех лет находилось две группы лиц: 106 здоровых и больных на стадии предиабета с инсулинорезистентностью (ИР). Ежеквартально брались анализы крови, глюкоза натощак, HbA1c, глюкозо-толерантный тест (ГТТ), делалась оценка инсулинорезистентности; анализ кала, а в период респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) — мазки из носа. За время наблюдения 23 человека целенаправленно набрали вес, а затем похудели. Изучалась динамика изменения в составе микробиома, метаболического профиля, экспрессии генов, профили белков как хозяина, так микробиома, а также специфические для хозяина свойства, такие как генетические, эпигеномные, антительные и цитокиновые профили при разных состояниях. Наблюдались различия между обследуемыми группами лиц с ИР и без таковой по молекулярным и микробным профилям, что позволило разработать аналит-тест. Особенно различия между ними были выявлены в период ОРВИ или при изменении массы тела. Например, во время ОРВИ у лиц с ИР существенно снижены и отсрочены воспалительные реакции (ответ острой фазы, передача сигналов IL-1), изменен состав КМ (преобладание у Lachnospiraceae и Rikenellaceae) и носовой микробиоты. Кроме того, глобальный анализ коассоциаций среди тысяч профилированных молекул выявил специфические ассоциации у лиц с ИР, отличаясь от лиц без ИР и наоборот, указывая на различные паттерны взаимодействия хозяина и микробиома в этих двух группах. Одной из важных целей этого проекта была оценка того, как мульти-Омика микробиома хозяина и связанные с ней новые технологии могут быть использованы для управления здоровьем пациентов. Было обнаружено, что проведение миллионов анализов человека в динамике на протяжении времени позволяет выявлять ранние признаки потенциальных болезненных состояний [23]. При изучении предиабета была показана гетерогенность развития СД2 в виде дисрегуляции метаболизма глюкозы, например, у части лиц были впервые выявлены отклонения при измерении глюкозы натощак, у других — при определении HbA1c, ГТТ или при регулярном контроле гликемии. У одного пациента были отклонения в «печеночных» тестах, а пять месяцев спустя медики диагностировали у него стеатоз печени. Еще у одной пациентки с предиабетом исследователи заметили повышение провоспалительных маркеров и продукты жизнедеятельности микробов, свидетельствующие о нарушении обмена глюкозы. Клинический диагноз СД2 ей был установлен через 10 месяцев, так что можно считать, что ученым удалось определить самые ранние признаки болезни по микробиоте задолго до появления симптомов. В целом эти данные

продемонстрировали пользу от выявления большого числа разнообразных показателей, включая микробиом, для диагностики заболеваний на доклинической стадии с целью управления здоровьем человека, например, при СД2, метаболических расстройствах [25]. Изучение связей между микробиомом и СД2 направлено на коррекцию диеты, использование про- и пребиотиков для коррекции дисбиотических расстройств [21]. Метформин обычно используется в качестве первой линии лекарств для лечения метаболических синдромов, таких как ожирение и диабет 2 типа (СД2). Были показаны метформин-индуцированные изменения в кишечной микробиоте. Метформин проявил свойства пребиотика у мышей с ожирением и у лиц с СД2 [4,22]. Связь между лечением метформином и микробиотой кишечника стала предметом изучения. Заслуживают внимания работы, когда состав кишечной микробиоты исследовали на мышиной модели. Мышей держали на высокожирной диете (HFD) с целью вызвать ожирение, затем кормили пищей с низким содержанием жира (HFD), далее переходили на HFD с метформином. Метформин у мышей, получавших рацион с высоким содержанием жиров, значительно увеличивал количество родов *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Butyrivimonas* и *Parabacteroides*. Лечение метформином снижало экспрессию IL-1 и IL-6 в эпидидимальном жире, что коррелировало с обилием различных бактериальных родов. Было установлено усиление 18 метаболических путей (включая метаболизм сфинголипидов и жирных кислот) во время лечения метформином мышей на HFD. Таким образом, было показано, что метформин влияет на кишечную микробиоту и ее метаболические пути. Лечение метформином улучшило маркеры метаболических нарушений, включая уровни глюкозы в сыворотке, массу тела и уровни общего [11]. Кроме того, как трансплантация фекальной микробиоты от мышей, получавших метформин, так и внеклеточных везикул *Akkermansia muciniphila* улучшили массу тела и липидный профиль у старых мышей с ожирением. Модуляция кишечной микробиоты метформином приводит к улучшению метаболизма у мышей в возрасте за счет изменения воспалительных иммунных реакций [12]. Таким образом, повышение чувствительности к инсулину при введении метформина опосредовано метформин-индуцированными изменениями в микробиоме при ожирении, ИР и СД2.

Список литературы

1. Boris A. Shenderov. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception.— *Microbial Ecology in Health & Disease*- 2013.
2. Chen, R. et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes// *Cell*-2012-Vol. 148-P. 1293–1307.
3. Cowie, C. C. et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988–1994 and 2005–2006// *Diabetes Care*-2009-Vol. 32- P. 287–294.
4. De la Cuesta-Zuluaga, J. 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-Vol. 40- P. 54–62.

5. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS// *Cell Mol Life Sci*- 2013- Vol.— P. 70:55–69. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1028-z>.

6. Gamble, D. R., Kinsley, M. L., FitzGerald, M. G., Bolton, R. & Taylor, K.W. Viral antibodies in diabetes mellitus// *BMJ*-1969-Vol. 3-P. 627–630.

7. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism// *J Nutr*- 2007- Vol. 137(1 Suppl)- P. 259–266.

8. Gudmundsdottir H.K., Nielsen V., Hyotylainen H.B. et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity// *Nature*- 2016- Vol. 535- P. 376–381, doi:10.1038/nature18646.

9. Kelvin L., Bihan M., Yooseph S., Methe B.A. Analyses of the Microbial Diversity across the Human Microbiome. *PLOS One*, Published: 2012. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0032118>.

10. Lee Y.K., Mazmanian S.K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? // *Science*- 2010- Vol. 330- P. 1768–1773.

11. Lee H., Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota// *Appl Environ. Microbiol*-2014- Vol. 80- P. 5935–5943; doi:10.1128/AEM.01357–14.

12. Lee H, Lee Y, Kim J. Modulation of the gut microbiota by metformin improves metabolic profiles in aged obese mice// *Gut Microbes*-2018- Vol.4;9(2) P. 155–165. doi: 10.1080/19490976.2017.1405209.

13. Mehta S.H. et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States// *Ann Intern Med* –2000-Vol. 133-P.592–599.

14. Nelson K.E. et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome// *Science*- 2010- Vol.328(5981)-P.–999.

15. Petersen, C.; Round, J. L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease// *Cell Microbiol*-2014-Vol. 16-P. 1024–1033; doi:10.1111/cmi.12308.

16. Pedersen H.K.; Gudmundsdottir V., Nielsen, H.B. et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity// *Nature*- 2016- Vol. 535- P. 376–381, doi:10.1038/nature18646.

17. Pickup, J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes// *Diabetes Care*-2004- Vol. 27- P. 813–823.

18. Qiao Y, Sun J, Ding Y, Le, G.; Shi Y. Alterations of the gut microbiota in high-fat diet mice is strongly linked to oxidative stress// *Appl. Microbiol. Biotechnol*-2013- Vol. 97- P. 1689–1697; doi:10.1007/s00253-012-4323-6.

19. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *MetaHIT Consortium* // *Nature*-2010- Vol. 464 (7285)-P. 59–65.

20. Qin, J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes// *Nature*- 2012-Vol. 490- P. 55–60.

21. Sikalidis, A.K.; Maykish, A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing a Complex Relationship// Biomedicines- 2020-Vol. 8(1)- P. 8.
22. Shin N.-R. et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice// Gut- 2014- Vol. 63- P. 727–735.
23. Schüssler-Fiorenza Rose, S. et al. A longitudinal big data approach for precision health// Nat Med- 2019-Vol. 25-P. 792–804.
24. Schwiertz A, Rusch V. Microbiota of the Human Body Implications in Health and Disease/Advances in Experimental Medicine and Biology (eBook)- 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4>.
25. The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project //Nature- 2019-Vol. 569- P. 641–648.
26. Turnbaugh, P. J. et al. The Human Microbiome Project//Nature-2007-Vol. 449- P. 804–810.
27. Virgin HW. The virome in mammalian physiology and disease//Cell- 2014-Vol.157-P.142–150. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.032>.

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Лебедева Д. Ф., Киселева Т. П.

*ФГОУВО "Уральский государственный медицинский университет"
МЗ РФ, Россия, г. Екатеринбург*

Актуальность. Акромегалия является тяжелым нейроэндокринным заболеванием, вызванным СТГ-продуцирующими аденомами гипофиза, которое сопровождается тяжелой инвалидизацией пациентов и сокращением продолжительности их жизни в результате патологического влияния избыточной секреции СТГ аденомой гипофиза. В настоящее время первичным методом лечения СТГ-продуцирующих аденом гипофиза является трансназальная аденомэктомия. Достижение ремиссии и адекватный гормональный контроль позволяют достичь снижения уровня смертности у пациентов с акромегалией и приблизить его к показателю в общей популяции, а также повысить качество жизни пациентов.

Цель. Оценить эффективность хирургического способа лечения СТГ-продуцирующих аденом гипофиза у больных с акромегалией. Сравнить клиничко-лабораторные данные пациентов с СТГ-продуцирующими опухолями, получивших оперативное лечение, с неоперированными пациентами.

Материалы и методы. В работе использовались данные пациентов, состоящих в регистре больных акромегалией в Муниципальном автономном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 40» г. Ека-