

УДК 13058

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov104795>

Использование пробиотических и аутопробиотических *Enterococcus faecium* в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Н.В. Бакулина¹, С.В. Тихонов¹, Е.И. Ермоленко², М.П. Котылева², Н.С. Лавренова²,
Ю.Г. Топалова¹, В.И. Симаненков¹, А.Н. Суворов²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Бактерии желудочно-кишечного тракта регулируют пищевое поведение и метаболические процессы. Ряд пробиотических штаммов позитивно влияет на обмен глюкозы и инсулина. В серии исследований продемонстрирована эффективность аутопробиотической терапии в лечении пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Эффективность и безопасность индигенного штамма *Enterococcus faecium* у пациентов с повышенным весом и сахарным диабетом 2-го типа не изучалась.

Цель исследования — оценить эффективность продуктов, содержащих пробиотический штамм *Enterococcus faecium* L3 или индигенный штамм *Enterococcus faecium*, в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа рандомизированы в две группы: группу пробиотической терапии промышленным штаммом *Enterococcus faecium* L3 (11 человек) и группу аутопробиотической терапии индигенным штаммом *Enterococcus faecium* (9 человек). Длительность терапии составила 14 дней. До терапии и через 10–14 дней после ее окончания у пациентов оценили антропометрические показатели, провели психометрическое тестирование и исследовали биохимические параметры сыворотки крови. Кишечная микробиота пациентов изучена при помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Пробиотическая терапия на основе *Enterococcus faecium* L3 и аутопробиотическая терапия на основе индигенного *Enterococcus faecium* не оказала достоверного влияния на углеводный обмен у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В обеих группах отмечены достоверное уменьшение гастроэнтерологических жалоб по всем пунктам Gastrointestinal Symptom Rating Scale, статистически значимое снижение общей бактериальной массы, увеличение количественного содержания *Lactobacillus* spp., уменьшение популяции *Bifidobacterium* spp. и *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Заключение. Пробиотический штамм *Enterococcus faecium* L3 и индигенный штамм *Enterococcus faecium* не оказывают достоверного влияния на обмен глюкозы и инсулина, при этом практически одинаково способствуют изменению компонентного состава микробиоты и уменьшению выраженности гастроэнтерологических жалоб.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; ожирение; инсулин; пробиотик; аутопробиотик; *Enterococcus faecium* L3; индигенный *Enterococcus faecium*; опросник GSRS.

Как цитировать:

Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ермоленко Е.И., Котылева М.П., Лавренова Н.С., Топалова Ю.Г., Симаненков В.И., Суворов А.Н. Использование пробиотических и аутопробиотических *Enterococcus faecium* в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2022. Т. 14. № 1. С. 77–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov104795>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov104795>

The use of *E. faecium* probiotic and autoprobiotic in patients with type 2 diabetes mellitus

Natalya V. Bakulina¹, Sergey V. Tikhonov¹, Elena I. Ermolenko², Marina P. Kotyleva²,
Nadezhda S. Lavrenova², Yulia G. Topalova¹, Vladimir I. Simanenkov¹, Alexander N. Suvorov²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Bacteria in the gastrointestinal tract regulate eating behavior and metabolic processes. A number of probiotic strains have a positive effect on glucose and insulin metabolism. A series of studies have demonstrated the effectiveness of autoprobiotic therapy in the treatment of patients with gastrointestinal diseases. The efficacy and safety of an indigenous strain of *Enterococcus faecium* in overweight patients with type 2 diabetes has not been studied in the past.

AIM: To evaluate the effectiveness of products containing the probiotic strain *Enterococcus faecium* L3 or the indigenous strain *Enterococcus faecium* in patients with diabetes mellitus (DM) type 2.

MATERIALS AND METHODS: Patients with diabetes mellitus type 2 were randomized into two groups: group of probiotic therapy with an industrial strain of *Enterococcus faecium* L3 (11 patients); group of autoprobiotic therapy based on an indigenous strain of *Enterococcus faecium* (9 patients). Therapy was for 14 days. Before and 10-14 days after the end of therapy, anthropometric parameters were assessed; psychometric testing was carried out; biochemical parameters of blood serum were studied. The intestinal microbiota was studied by real-time polymerase chain reaction.

RESULTS: Probiotic therapy based on *Enterococcus faecium* L3 and autoprobiotic therapy based on indigenous *Enterococcus faecium* had no significant effect on glucose metabolism in patients with type 2 DM. In the *Enterococcus faecium* L3 group and the group of indigenous *Enterococcus faecium* there was a significant decrease in gastroenterological complaints on scales of the GSRS questionnaire. Patients in both groups showed a statistically significant decrease in the total bacterial mass, an increase in the quantitative content of *Lactobacillus* spp., a decrease in the population of *Bifidobacterium* spp. and *Bacteroides thetaiotaomicron*.

CONCLUSIONS: The probiotic strain *Enterococcus faecium* L3 and the indigenous *Enterococcus faecium* do not have a significant effect on the metabolism of glucose and insulin, while they contribute to a similar change in the component composition of the microbiota and a decrease in the severity of gastroenterological complaints.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; obesity; insulin; probiotic; autoprobiotic; *Enterococcus faecium* L3; indigenous *Enterococcus faecium*; GSRS questionnaire.

To cite this article:

Bakulina NV, Tikhonov SV, Ermolenko EI, Kotyleva MP, Lavrenova NS, Topalova YuG, Simanenkov VI, Suvorov AN. The use of *E. faecium* probiotic and autoprobiotic in patients with type 2 diabetes mellitus. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;14(1):77–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov104795>

ОБОСНОВАНИЕ

Увеличение распространенности ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа (СД 2) в конце XX – начале XXI вв. связано с изменением социальных условий и неблагоприятным воздействием факторов внешней среды [1].

Микробиоту желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) можно рассматривать как промежуточное звено между окружающей средой и организмом человека [2]. Участие кишечных бактерий в развитии и прогрессировании ожирения, метаболического синдрома и СД 2 продемонстрировано в экспериментальных доклинических исследованиях [3]. Многочисленные клинические исследования также указывают на важную роль микроорганизмов ЖКТ в патогенезе данных заболеваний у человека [4, 5].

Пробиотики — живые микроорганизмы, приносящие пользу хозяину при введении в адекватных количествах [6]. В исследованиях на животных пробиотики оказали положительное влияние на метаболизм глюкозы, липидов, выраженность системного воспаления [7, 8]. Эффективность пробиотиков исследована у пациентов с различными метаболическими расстройствами [2, 8–11].

В исследовании H.S. Ejtahed и соавт. пациенты с СД 2 были рандомизированы в две группы: 30 пациентов получили терапию *Lactobacillus acidophilus* La5, 30 пациентов — терапию *Bifidobacterium lactis* Bb12. Группа сравнения получила терапию классическим йогуртом. Шестинедельные пробиотические терапии *Lactobacillus acidophilus* La5 и *Bifidobacterium lactis* Bb12 способствовали достоверному снижению концентрации плазменной глюкозы и гликированного гемоглобина, улучшению антиоксидантного статуса по сравнению с результатами в группе контроля. При этом достоверного изменения концентрации инсулина в группах терапии не отмечено [12].

По данным метаанализа H. Koutnikova и соавт., объединившего 105 статей и около 7000 пациентов, бактериальные штаммы влияют на течение ожирения и СД 2. Пробиотики способствуют снижению веса у пациентов с избыточной массой тела, но не эффективны при ожирении. При СД 2 пробиотики уменьшают уровень тощачевой глюкозы и гликированного гемоглобина, не влияя на данные показатели у пациентов с преддиабетом. Такие эффекты ассоциированы с применением бифидобактерий — *B. breve*, *B. longum* и лактобацилл — *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. Delbrueckii*, а также *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*. Прием симбиотиков, по данным метаанализа, наиболее эффективен [2].

Пробиотические препараты, содержащие энтерококки, используются в клинической медицине реже, чем лакто- и бифидосодержащие пробиотики. В глобальных практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической

организации «Пробиотики и пребиотики» 2017 года упомянуты штаммы *Enterococcus faecalis* для лечения острого гастроэнтерита, *E. faecium* NCIMB30176 для лечения синдрома раздраженного кишечника и *E. faecium* W54 для лечения антибиотико-ассоциированной диареи [13]. В Российской Федерации и за рубежом в клинической медицине активно применяются штаммы *E. faecium* M74, SF68 и L3 [14].

Энтерококки относятся к молочнокислым бактериям — нормальным обитателям ЖКТ человека. У некоторых представителей *Enterococcus* spp. присутствуют гены, кодирующие факторы патогенности и механизмы резистентности к антибактериальным препаратам [15]. Используемые в настоящее время пробиотические штаммы энтерококков обязательно тестируются на наличие генов патогенности и резистентности, что делает их применение у человека безопасным.

В доклинических и клинических исследованиях продемонстрирована эффективность и безопасность штамма *E. faecium* L3. Данный энтерококк оказывает гармонизирующее влияние на кишечную микробиоту за счет продукции бактериоцинов и широкого спектра витаминов, включая витамин B12 — фактор роста бифидобактерий. *E. faecium* L3 устойчив к действию соляной кислоты и желчных кислот, что позволяет использовать его в бескапсульной форме в виде пищевого продукта [16].

Потенциальное позитивное влияние *E. faecium* L3 на течение ожирения и СД 2 основано на результатах доклинических исследований, показавших иммуномодулирующее действие данной бактерии, в частности за счет контролирования экспрессии генов интерлейкина-8 и -10, а также фактора некроза опухоли α *in vivo* [17].

Активно применяемые в настоящее время пробиотические штаммы чужеродны для собственной микробиоты пациента, что обуславливает их быструю элиминацию из организма. Для создания и поддержания стойких физиологических эффектов необходимо введение промышленных пробиотиков длительными курсами [18, 19].

Альтернативным средством терапии у пациентов с гастроэнтерологическими и метаболическими расстройствами является индигенный штамм *E. faecium*. Преимущество аутоштаммов *E. faecium* перед терапией промышленными пробиотиками продемонстрировано при различных заболеваниях, включая синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника и внебольничную пневмонию [20, 21].

Влияние продуктов, содержащих *E. faecium* L3 и индигенный штамм *E. faecium*, на течение СД 2 ранее не изучено в клинических исследованиях.

Цель исследования — оценить эффективность препаратов, содержащих промышленный штамм *E. faecium* L3 или индигенный (аутоштамм) *E. faecium*, в лечении пациентов с СД 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая часть исследования проведена на кафедре внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова на базе Городской больницы № 26. Лабораторная часть, включая полимеразную цепную реакцию стула в режиме реального времени и изготовление аутопробиотического продукта, выполнена в отделе молекулярной микробиологии Института экспериментальной медицины.

В пилотном клиническом исследовании приняли участие 20 пациентов с СД 2. Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета № 5 при Городской больнице № 26 15 марта 2019 г. Все пациенты подписывали одобренную локальным этическим комитетом форму информированного согласия.

В рамках терапии 11 (55 %) пациентов принимали пробиотический препарат в виде жидкой закваски на основе 5 % питательной среды из изолятов соевого белка, содержащей штаммы *E. faecium* L3 в титре 10^8 КОЕ/мл, по 50 мл 2 раза в сутки 14 дней, а 9 (45 %) пациентов принимали аутопробиотический продукт в виде жидкой закваски на основе индигенного штамма *E. faecium*.

Дизайн исследования

По протоколу пациенты совершили четыре визита в исследовательский центр. На визите № 1 проведены сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, оценка соответствия пациентов критериям включения в исследование или исключения из него. На визите № 2, проходившем через 2–7 дней после первого визита, пациенты сдали биохимический анализ крови и образец фекалий для оценки методом полимеразной цепной реакции стула в режиме реального времени и изготовления аутопробиотического продукта, а также заполнили психологические опросники. После этого пациентов случайным образом распределили в группу терапии промышленным штаммом *E. faecium* L3 и группу терапии индигенным штаммом *E. faecium*. На визите № 3, проходившем в среднем через 7–10 дней после второго визита, пациенты посетили исследовательский центр для получения пробиотического или аутопробиотического продукта. Длительность терапии составила 14 дней, при этом пациентам не было известно, пробиотический или аутопробиотический продукт они получают. На завершающем визите № 4 через 10–14 дней после окончания лечения пациенты сдали биохимический анализ крови и анализ кала для повторной оценки методом полимеразной цепной реакции стула в режиме реального времени, а также заполнили опросники в рамках психометрического тестирования.

Исследование сыворотки крови

До и после лечения при биохимическом анализе крови у пациентов определили уровень или активность таких показателей, как щелочная фосфатаза, С-реактивный белок, инсулин, аланинаминотрансфераза,

аспартатаминотрансфераза, альбумин, амилаза панкреатическая, билирубин общий, билирубин прямой, билирубин непрямой, гамма-глутамилтранспептидаза, глюкоза, лактатдегидрогеназа, триглицериды, общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, коэффициент атерогенности.

Психометрическое исследование

Психометрическое тестирование до и после лечения включало опросники. По опроснику Бека определяли уровень депрессии, Спилберга – Ханина — уровень тревожности, Short Form 36 — качество жизни, Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) — гастроэнтерологические симптомы, Dutch Eating Behavior Questionnaire — пищевое поведение.

Оценка микробиоты кишечника

Микробиоценоз кишечника оценили до и после терапии методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией результатов амплификации в режиме реального времени на приборе Bio-Rad с использованием наборов реагентов «Колонофлор-16». Методика позволила определить общее количество бактерий и концентрации *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides thetaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli enteropathogeni*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Proteus vulgaris/mirabilis*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*.

Получение аутопробиотического продукта

Для получения индивидуального продукта из фекалий каждого пациента выделяли собственный штамм *E. faecium*. В процессе использования селективных питательных сред выделялась чистая бактериальная культура *E. faecium*, которая затем тестировалась методом полимеразной цепной реакции для окончательного установления вида микроорганизма и отбраковывания штаммов с генетическими детерминантами патогенности и резистентности к антибактериальным препаратам. Отобранные индивидуальные индигенные штаммы *E. faecium* использовали для приготовления персонализированной закваски на основе изолятов соевого белка. Конечный аутопробиотический продукт содержал индигенные *E. faecium* в титре 10^8 КОЕ/мл. Пациент принимал его перорально по 50 мл утром и вечером 14 дней.

Статистические методы

Полученные данные обработаны с использованием стандартного пакета программы Statistica 10.0. Из-за особенностей распределения большинства изучаемых признаков в процессе их статистической обработки применены методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде Me (LQ; HQ), где Me — медиана, LQ — нижний квартиль (отсекает от совокупности $1/4$ показателей с минимальными значениями), HQ — верхний квартиль (отсекает от совокупности $1/4$ показателей с максималь-

Таблица 1. Результаты биохимического исследования крови пациентов до начала терапии**Table 1.** The results of a biochemical blood test in the patients before therapy

Показатель	Референсные значения	Группа индигенного <i>E. faecium</i> (n = 9)	Группа промышленного <i>E. faecium</i> L3 (n = 11)	Значение p
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	42–141	44,0 [41,0; 55,0]	52,0 [44,0; 62,0]	0,710
С-реактивный белок, мг/л	0–5	4,0 [1,7; 5,4]	5,4 [2,0; 6,0]	0,503
Инсулин, мкЕД/мл	2,7–10,4	8,7 [7,1; 8,7]	7,2 [5,0; 14,0]	0,710
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	1–41	18,0 [11,0; 23,0]	27,0 [16,0; 28,0]	0,131
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л	1–37	16,0 [10,0; 23,0]	26,0 [15,0; 32,0]	0,080
Альбумин, г/л	34–50	44,0 [43,0; 44,0]	45,0 [42,0; 47,0]	0,603
Амилаза панкреатическая, ЕД/л	15–100	21,0 [19,0; 34,0]	18,0 [17,0; 22,0]	0,315
Билирубин общий, мкмоль/л	1–20	6,0 [5,3; 10,7]	8,0 [7,0; 9,3]	0,370
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–3,4	2,7 [2,3; 5,0]	4,0 [3,0; 5,7]	0,175
Гамма-глутамилтранспептидаза, ЕД/л	7–49	21,0 [16,0; 25,0]	22,0 [17,0; 34,0]	0,766
Глюкоза, ммоль/л	3,0–6,38	7,0 [5,6; 8,2]	6,1 [5,7; 7,9]	0,503
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	155–225	140,0 [130,0; 164,0]	142,0 [130,0; 211,0]	0,456

ными значениями). Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 20 пациентов с СД 2 — 10 (50,0 %) женщин и 10 (50,0 %) мужчин. Все они имели абдоминальное ожирение (окружность талии у женщин более 80 см, у мужчин — более 94 см). У 5 (25 %) пациентов зафиксирован избыточный вес (индекс массы тела 25–29,99 кг/м²), у 15 (75 %) — ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²). 17 (85,0 %) пациентов страдали гипертонической болезнью, 15 (75,0 %) — дислипидемией, 5 (25,0 %) — желчнокаменной болезнью. 12 (60 %) пациентов на постоянной основе принимали метформин по 2–3 г

в сутки, 8 (40 %) — принимали метформин по 2–3 г в сутки в комбинации с глибенкламидом по 2,5–5 мг в сутки.

Пациенты были рандомизированы в две группы: группу терапии *E. faecium* L3 — 11 (55,0 %) пациентов и группу терапии индигенным *E. faecium* — 9 (45,0 %) пациентов. Средний возраст пациентов в группе терапии промышленным пробиотиком составил 58,0 [51,0; 63,0] лет, в группе терапии аутопробиотическом — 56,0 [47,0; 63,0] лет.

Клинико-лабораторное исследование

Группы пациентов были сопоставимы по полу, антропометрическим характеристикам, сопутствующим заболеваниям, проводимой терапии, биохимическому анализу крови и результатам психометрического тестирования. Результаты биохимического исследования крови пациентов до начала терапии представлены в табл. 1.

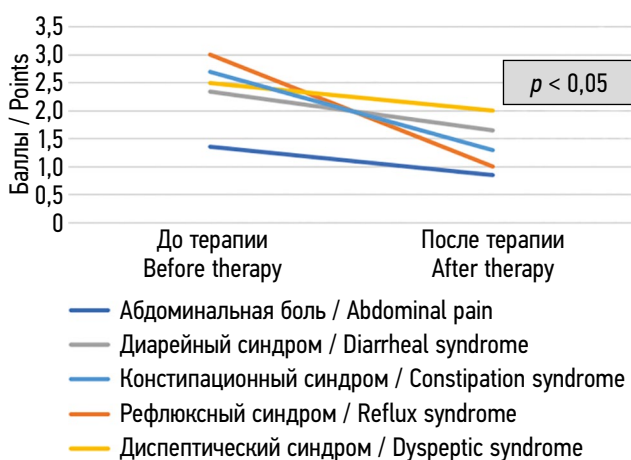


Рис. 1. Динамика гастроэнтерологических жалоб по результатам тестирования опросником Gastrointestinal Symptom Rating Scale в группе индигенного *Enterococcus faecium*

Fig. 1. Dynamics of gastroenterological complaints according to the results of GRS questionnaires in the group of indigenous *E. faecium*

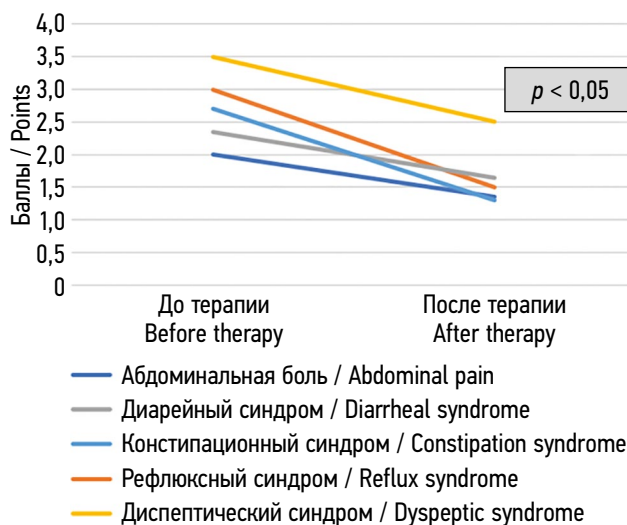


Рис. 2. Динамика гастроэнтерологических жалоб по результатам тестирования опросником Gastrointestinal Symptom Rating Scale в группе промышленного *Enterococcus faecium* L3

Fig. 2. Dynamics of gastroenterological complaints according to the results of testing with the GRS questionnaire in the group of industrial *E. faecium* L3

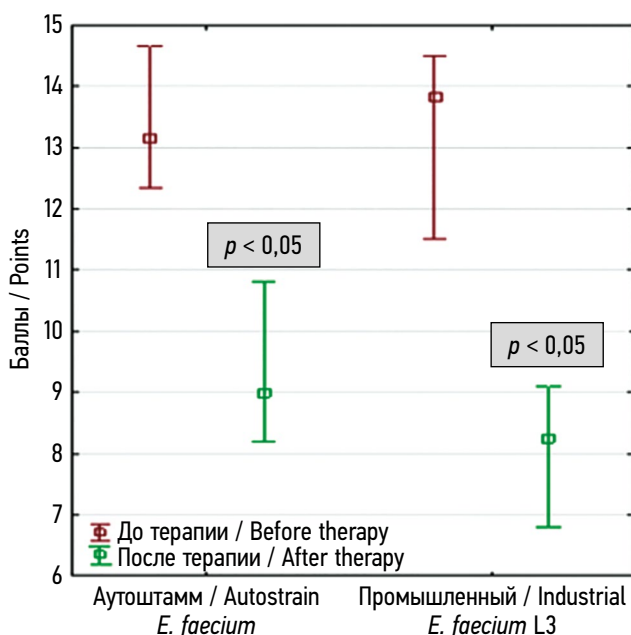
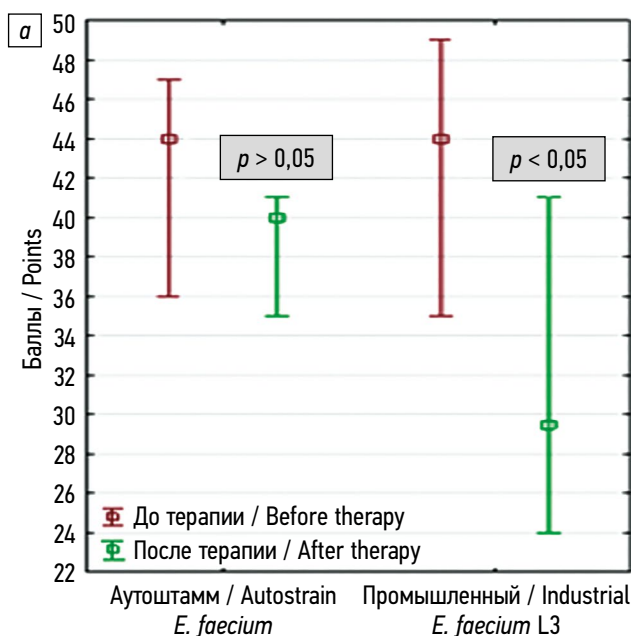


Рис. 3. Динамика баллов по шкале суммарного измерения опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale в группах терапии аутоштаммом *Enterococcus faecium* и промышленным штаммом *Enterococcus faecium* L3

Fig. 3. Score dynamics according to the scale of the total measurement of the GRSR questionnaire in the groups of therapy with the *E. faecium* autostrain and the industrial *E. faecium* L3 strain

Индексы инсулинорезистентности Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) достоверно не отличались между группами и составили в группе аутопробиотика 2,50 [2; 17; 3; 17], в группе промышленного пробиотика 2,10 [1,78; 3,73] ($p = 0,766$). Нормальное значение HOMA-IR — 0–2,7.



На фоне лечения в обеих группах у пациентов возникал ряд достоверных клинических, психометрических и лабораторных изменений. При этом после терапии по этим показателям группы достоверно между собой не различались.

Терапия обоими штаммами *E. faecium* оказывала выраженное благоприятное влияние на симптоматику со стороны органов ЖКТ, оцениваемую при помощи опросника GRSR. В обеих группах отмечено достоверное уменьшение выраженности гастроэнтерологической симптоматики по всем шкалам опросника GRSR, а именно шкалам абдоминальной боли, рефлюксного синдрома, диарейного синдрома, диспепсического синдрома, констипационного синдрома и общей шкале суммарного измерения.

Динамика результатов тестирования по шкалам опросника GRSR в каждой группе представлена на рис. 1 и 2. Динамика баллов по шкале суммарного измерения GRSR приведена на рис. 3.

На фоне терапии аутоштаммом *E. faecium* психологический статус пациентов, оцениваемый при помощи опросников Бека и Спилбергера – Ханина, достоверно не менялся. Однако в группе промышленного *E. faecium* L3 отмечено достоверное снижение уровня депрессии по шкале Бека — с 6 [2; 11] до 3 [2; 4] баллов ($p = 0,012$), а также реактивной тревожности с 44 [35; 49] до 29,5 [24; 41] баллов ($p = 0,021$) и личностной тревожности с 42,0 [27; 48] до 30,5 [26; 40] баллов ($p = 0,037$) по опроснику Спилбергера – Ханина. Динамика реактивной и личностной тревожности в двух группах пациентов представлена на рис. 4.

Анализ состава микробиоты кишечника

Исходное состояние микробиоты у пациентов с СД 2 из двух групп терапии представлено в табл. 2.

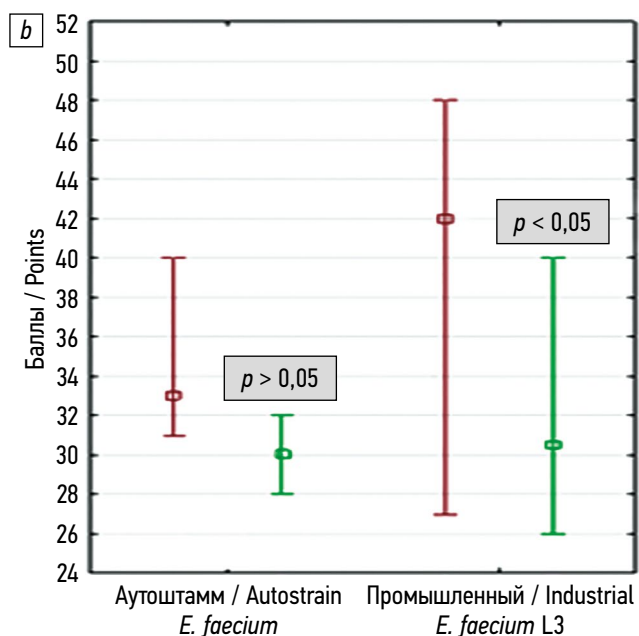


Рис. 4. Динамика реактивной (а) и личностной (б) тревожности по результатам тестирования опросником Спилбергера – Ханина в группах терапии аутоштаммом *Enterococcus faecium* и промышленным штаммом *Enterococcus faecium* L3

Fig. 4. Dynamics of reactive (a) and personal (b) anxiety according to the results of Spielberger anxiety questionnaire in the groups of therapy with the *E. faecium* autostrain and the industrial *E. faecium* L3 strain

Таблица 2. Результаты исследования микробиоты методом полимеразной цепной реакции стула в режиме реального времени у пациентов из группы индигенного *Enterococcus faecium* и группы промышленного *Enterococcus faecium* L3 до начала терапии

Table 2. The results of the study of the microbiota by PCR-RT in the patients from the group of indigenous *E. faecium* and the group of industrial *E. faecium* L3 before therapy.

Показатель	Референсные значения (log ₁₀ КОЕ/г)	Группа индигенного <i>E. faecium</i> , n = 9 (log ₁₀ КОЕ/г)	Группа промышленного <i>E. faecium</i> L3, n = 11 (log ₁₀ КОЕ/г)	Значение p
Общая бактериальная масса	11–13	12,00 [11,85; 12,85]	12,00 [12,00; 13,00]	0,968
<i>Lactobacillus</i> spp.	7–8	4,00 [4,00; 7,00]	4,50 [4,00; 6,00]	0,780
<i>Bifidobacterium</i> spp.	9–10	9,48 [9,30; 10,30]	8,92 [8,30; 9,90]	0,043
<i>Escherichia coli</i>	7–8	9,00 [7,78; 9,30]	8,65 [8,30; 9,30]	0,968
<i>Bacteroides</i> spp.	9–12	12,70 [11,85; 13,00]	12,78 [12,00; 13,00]	0,931
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	8–11	10,45 [9,74; 10,92]	9,92 [8,78; 10,30]	0,122
<i>Bacteroides thetaomicon</i>	<12	8,48 [7,30; 9,30]	8,24 [5,60; 9,48]	0,905
<i>Akkermansia muciniphila</i>	<12	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,628
<i>Enterococcus</i> spp.	<8	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствуют	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,842
<i>Clostridium perfringens</i>	отсутствуют	0,00 [0,00; 5,70]	0,00 [0,00; 0,00]	0,842
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	<4	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 6,30]	0,278
<i>Citrobacter</i> spp.	<4	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,628
<i>Enterobacter</i> spp.	<4	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	–
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	отсутствуют	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,968
<i>Parvimonas micra</i>	отсутствуют	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,968

Терапия не оказала достоверного влияния в обеих группах ни на один из биохимических показателей, включая глюкозу, инсулин и индекс НОМА-IR, а также на количество баллов по шкалам ограничительного и эмоционального пищевого поведения опросника Dutch Eating Behavior Questionnaire. В группе промышленного штамма *E. faecium* L3 отмечено достоверное уменьшение количества баллов по шкале экстернального пищевого поведения с 4,4 [3,6; 5,4] до 3,6 [3,1; 4,2] ($p = 0,074$).

Аутопробиотическая и пробиотическая терапии оказали значимое влияние на компонентный состав кишечной микробиоты у пациентов с СД 2.

Величина общей бактериальной массы достоверно уменьшалась, как в группе аутопробиотической — с 12,00 [11,85; 12,85] до 11,48 [9,48; 12,95] log₁₀ КОЕ/г ($p = 0,042$), так и в группе пробиотической терапии — с 12,00 [12,00; 13,00] до 10,78 [9,00; 12,30] log₁₀ КОЕ/г ($p = 0,046$). Динамика общей бактериальной массы у пациентов представлена на рис. 5.

В группах терапии аутоштаммом *E. faecium* и промышленным штаммом *E. faecium* L3 зафиксировано достоверное уменьшение количества бактериоидов — с 12,70 [11,85; 13,00] до 11,00 [9,70; 13,00] и с 12,78 [12,00; 13,00] до 10,78 [9,00; 12,30] log₁₀ КОЕ/г соответственно ($p = 0,043$ при использовании критерия Вилкоксона для парных показателей). Отмечено также достоверное уменьшение *Bacteroides thetaomicon* с 8,48 [7,30; 9,30] до 6,85 [6,48; 7,85] и с 8,24 [5,60; 9,48] до 6,48 [0,00; 7,70] log₁₀ КОЕ/г соответ-

ственно ($p = 0,028$ при использовании критерия Вилкоксона для парных показателей).

В группе терапии аутоштаммом *E. faecium* обнаружено достоверное снижение концентрации *E. coli* с 9,00 [7,78; 9,30] до 7,48 [6,60; 8,30] log₁₀ КОЕ/г ($p = 0,018$),

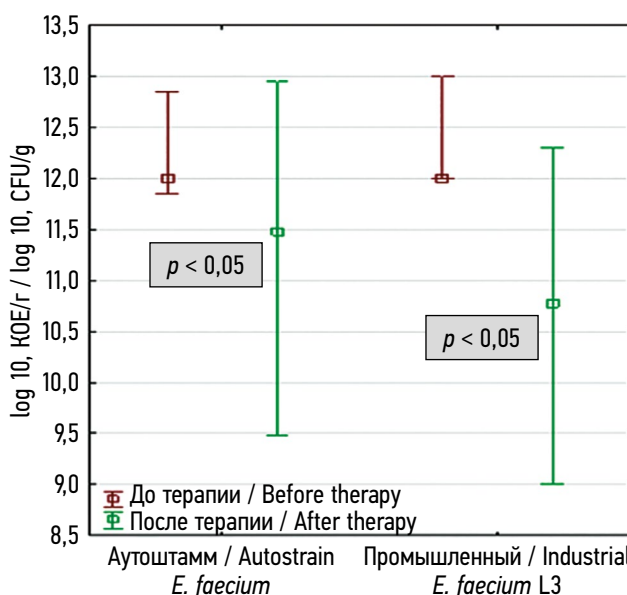


Рис. 5. Динамика общей бактериальной массы в группах терапии аутоштаммом *Enterococcus faecium* и промышленным штаммом *Enterococcus faecium* L3

Fig. 5. Dynamics of the total bacterial mass in the groups of therapy with autostrain *E. faecium* and *E. faecium* L3 industrial strain

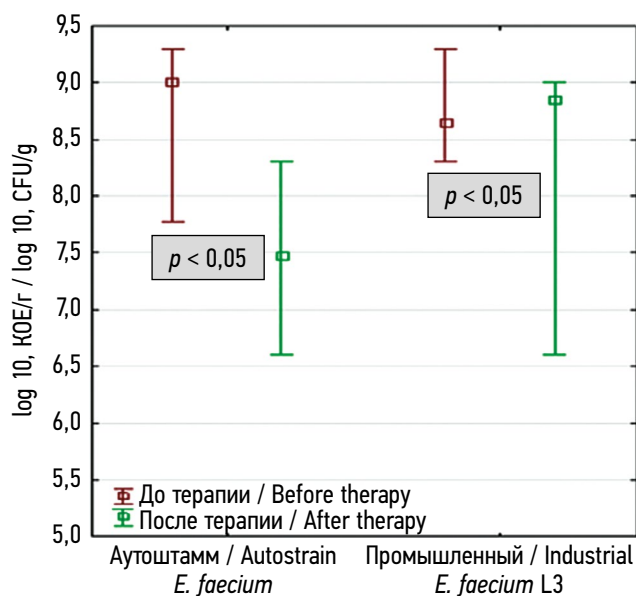


Рис. 6. Динамика содержания *Escherichia coli* в стуле в группах терапии аутоштаммом *Enterococcus faecium* и промышленным штаммом *Enterococcus faecium* L3

Fig. 6. Dynamics of the *E. coli* count in the stool in the groups of therapy with *E. faecium* autostrain and industrial *E. faecium* L3 strain

при этом изменение концентрации *E. coli* в группе терапии промышленным пробиотиком было недостоверно. Изменения концентрации *E. coli* в двух группах терапии представлены на рис. 6.

Статистически значимых изменений концентрации бактерий *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli* enteropathogenic, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Proteus vulgaris/mirabilis*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra* в группах терапии не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Включенные в клинические исследования пациенты с СД 2 имели ряд особенностей. Большая часть больных была старше 55 лет и страдала диабетом в среднем на протяжении 8 лет. У всех пациентов выявлено абдоминальное ожирение, а у большинства диагностированы ассоциированные с ожирением и СД 2 метаболические заболевания — гипертоническая болезнь, дислипидемия, желчнокаменная болезнь. Все пациенты получали терапию метформином, а 40 % больных в дополнение к метформину принимали препараты сульфонилмочевинны. Вышеописанные характеристики и нормальные плазменные концентрации инсулина могут указывать на развернутую стадию СД 2, при которой гиперинсулинемия компенсируется истощением островкового аппарата поджелудочной железы.

Показатели двух групп пациентов достоверно не различались между собой через 2 нед. после окончания

терапии. Лечение промышленным и индигенным энтерококком характеризовалось одинаковой эффективностью с точки зрения влияния на клинические, биохимические и психометрические показатели, что, возможно, обусловлено потенциальной схожестью эффектов от приема штаммов *E. faecium*. При этом в предшествующих доклинических исследованиях продемонстрировано более длительное нахождение аутоштаммов энтерококка в кишечнике лабораторных животных [22]. Таким образом, на фоне схожести изменений, эффекты аутопробиотической терапии у пациентов с СД 2 потенциально могут быть более продолжительными.

При оценке достоверности изменений внутри каждой группы ни один из двух вариантов терапии не оказывал достоверного влияния на биохимические показатели, включая уровни глюкозы, инсулина и С-реактивного белка, а также индекс НОМА-IR. Данный факт может быть обусловлен особенностями выборки пациентов или свойствами клинической эффективности промышленных и индигенных *E. faecium*.

Ранее обсуждалось, что анамнестические, клинические и лабораторные характеристики пациентов указывают на развернутую стадию СД 2 с наличием потенциально структурных изменений, в том числе в поджелудочной железе. В данной ситуации промышленные и индигенные штаммы не способны компенсировать выраженные патофизиологические изменения, имеющие органическую основу. Терапия индигенным и промышленным *E. faecium*, вероятно, более эффективна на начальных этапах развития СД 2 с преобладанием функциональных нарушений.

Отсутствие влияния на биохимические показатели, характеризующие обмен глюкозы и инсулина, может быть связано с особенностью штамма *E. faecium*. Позитивные эффекты, возникающие в организме здорового человека или больного на фоне применения пробиотика, являются штамм-специфичными. Доказано, что бактерии высокоэффективны при одних нозологиях могут быть неэффективными при других заболеваниях [13]. Для изучения потенциального действия препаратов на основе промышленных и индигенных энтерококков необходимы дополнительные клинические исследования, в том числе у пациентов с ожирением, преддиабетом и начальными стадиями СД 2.

Оба варианта коррекции кишечной микробиоты позитивно влияли на весь спектр гастроэнтерологических жалоб, регистрируемых при помощи опросника GSRS — абдоминальную боль, а также рефлюксный, диарейный, диспептический и констипационный синдромы. Эффективность пробиотических препаратов в лечении пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями не вызывает сомнений и связана с различными механизмами. Пробиотики регулируют экосистему ЖКТ, контактируя с симбионтными и патогенными микроорганизмами, влияя на иммунную систему, продуцируя различные биологически активные вещества и сигнальные молекулы,

что улучшает состояние микробиоты, уменьшает проницаемость слизистого барьера и выраженность локального воспаления [13].

Два варианта терапии, изученные в исследовании, вызвали схожие позитивные изменения в кишечном микробиоме — снижение общей бактериальной массы, уменьшение количества *Bacteroides* spp. и *Bacteroides thetaoamicron*.

Bifidobacterium spp. — род анаэробных грамположительных бактерий. Увеличение концентрации бактероидов ассоциировано с увеличением риска развития синдрома раздраженного кишечника, воспалительных заболеваний кишечника, колоректального рака, неалкогольной жировой болезни печени, ожирения и СД 2 [23, 24]. *Bacteroides thetaoamicron* — облигатный грамотрицательный анаэроб. В серии исследований *Bacteroides thetaoamicron* ассоциирован с увеличением веса у лабораторных животных и риска развития клостридиальной инфекции [25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В пилотном клиническом исследовании промышленный штамм *E. faecium* L3 и аутоштамм *E. faecium* не продемонстрировали позитивного влияния на показатели углеводного обмена у пациентов с СД 2. При этом оба варианта терапии оказали идентичное положительное действие на симптомы со стороны пищеварительной системы и состав кишечной микробиоты. Учитывая продемонстрированное в предшествующих исследованиях более длительное нахождение индигенных штаммов в кишечнике пациентов [20–22], мы считаем, что эффекты аутопробиотической терапии у пациентов с СД 2 потенциально могут быть более продолжительными.

Перспективами дальнейшей разработки темы исследования стали оценка эффективности терапии пробиотическими и индигенными энтерококками у пациентов

с абдоминальным ожирением, преддиабетом и более легким течением СД 2, определение длительности позитивных изменений со стороны органов ЖКТ и кишечной микробиоты, изучение эффективности повторяющихся курсов пробиотической и аутопробиотической терапии с динамической оценкой стабильности возникающих изменений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование не имело финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н.В. Бакулина, С.В. Тихонов, Е.И. Ермоленко, В.И. Симаненков, А.Н. Суворов — концепция и дизайн; С.В. Тихонов, Ю.Г. Топалова — сбор и обработка материала; М.П. Котылева, Н.С. Лавренова, Е.И. Ермоленко — лабораторная часть исследования; С.В. Тихонов — статистическая обработка данных; С.В. Тихонов, Ю.Г. Топалова — написание текста; Н.В. Бакулина, Е.И. Ермоленко, В.И. Симаненков, А.Н. Суворов — редактирование.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The study had no external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions. N.V. Bakulina, S.V. Tikhonov, E.I. Ermolenko, V.I. Simanenkova, A.N. Suvorov — concept and design; C.V. Tikhonov, Yu.G. Topalov — collection and processing of material; M.P. Kotyleva, N.S. Lavrenova, E.I. Ermolenko — laboratory part of the study; C.V. Tikhonov — statistical data processing; C.V. Tikhonov, Yu.G. Topalov — writing text; N.V. Bakulina, E.I. Ermolenko, V.I. Simanenkova, A.N. Suvorov — editing.

All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article and read and approved the final version before its publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ling C., Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes // *Cell Metab.* 2019. Vol. 29, No. 5. P. 1028–1044. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.03.009
2. Koutnikova H., Genser B., Monteiro-Sepulveda M. et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ Open.* 2019. Vol. 9, No. 3. P. e017995. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017995
3. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice // *Science.* 2013. Vol. 341, No. 6150. P. 1241214. DOI: 10.1126/science.1241214
4. Stanislawski M.A., Dabelea D., Lange L.A. et al. Gut microbiota phenotypes of obesity // *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2019. Vol. 5, No. 1. P. 18. DOI: 10.1038/s41522-019-0091-8
5. Ojo O., Feng Q.Q., Ojo O.O., Wang X.H. The role of dietary fibre in modulating gut microbiota dysbiosis in patients with type 2 diabetes:

- a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, No. 11. P. 3239. DOI: 10.3390/nu12113239
6. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 11, No. 8. P. 506–514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66
7. Wang J., Tang H., Zhang C. et al. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice // *ISME J.* 2015. Vol. 9, No. 1. P. 1–15. DOI: 10.1038/ismej.2014.99
8. Gomes A.C., Bueno A.A., de Souza R.G., Mota J.F. Gut microbiota, probiotics and diabetes // *Nutr. J.* 2014. Vol. 13. P. 60. DOI: 10.1186/1475-2891-13-60
9. Ruan Y., Sun J., He J. et al. Effect of probiotics on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized,

controlled trials // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, No. 7. P. e0132121. DOI: 10.1371/journal.pone.0132121

10. Sun J., Buys N.J. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials // *Br. J. Nutr.* 2016. Vol. 115, No. 7. P. 1167–1177. DOI: 10.1017/S0007114516000076

11. Giampieri F., Tulipani S., Alvarez-Suarez J.M. et al. The strawberry: composition, nutritional quality, and impact on human health // *Nutrition*. 2012. Vol. 28, No. 1. P. 9–19. DOI: 10.1016/j.nut.2011.08.009

12. Ejtahed H.S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A. et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients // *Nutrition*. 2012. Vol. 28, No. 5. P. 539–543. DOI: 10.1016/j.nut.2011.08.013

13. Probiotics and prebiotics [Электронный ресурс] // World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2017. Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-russian>. Дата обращения: 23.02.2022.

14. Гончар Н.В., Алехина Л.А., Суворов А.Н. Пробиотические штаммы энтерококков как средства терапии и профилактики заболеваний кишечника у детей (обзор литературы) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013. № 1. С. 74–78.

15. Emaneini M., Hosseinkhani F., Jabalameli F. et al. Prevalence of vancomycin-resistant *Enterococcus* in Iran: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016. Vol. 35, No. 9. P. 1387–1392. DOI: 10.1007/s10096-016-2702-0

16. Ермоленко Е.И., Воейкова А.В., Суворов А.Н. Влияние метаболитов, выделяемых культурами энтерококка на рост микоплазм // Сборник тезисов VI Российского Съезда врачей-инфекционистов. Санкт-Петербург, 29–31 октября 2003 г. СПб., 2003. С. 72–73.

17. Аверина О.В., Ермоленко Е.И., Ратушный А.Ю. и др. Влияние пробиотиков на продукцию цитокинов в системах *in vitro* и *in vivo* // *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17, № 5. С. 443–454. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-443-454

REFERENCES

1. Ling C, Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2019;29(5):1028–1044. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.03.009

2. Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2019;9(3):e017995. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017995

3. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013;341(6150):1241214. DOI: 10.1126/science.1241214

4. Stanislawski MA, Dabelea D, Lange LA, et al. Gut microbiota phenotypes of obesity. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2019;5(1):18. DOI: 10.1038/s41522-019-0091-8

5. Ojo O, Feng QQ, Ojo OO, Wang XH. The role of dietary fibre in modulating gut microbiota dysbiosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients.* 2020;12(11):3239. DOI: 10.3390/nu12113239

6. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506–514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66

18. Ермоленко Е.И. Молочнокислые бактерии. Lambert academic Publishing, Deutschland Lambert; 2011.

19. Wu W.C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14, No. 2. P. 313–317. DOI: 10.3748/wjg.14.313

20. Ильин В.К., Суворов А.Н., Кирюхина Н.В. и др. Аутопробиотики как средство профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний у человека в искусственной среде обитания // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013. Т. 68, № 2. С. 56–62. DOI: 10.15690/vramn.v68i2.550

21. Ермоленко Е.И., Ерофеев Н.П., Захарова Л.Б. и др. Влияние индигенных энтерококков на микробиоту. Особенности двигательной функции толстой кишки при экспериментальном дисбиозе // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2016. Т. 11, № 2. С. 769–781.

22. Донец В.Н. Возможности пробиотической терапии внебольничных пневмоний (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2015.

23. Zeng Q., Li D., He Y. et al. Discrepant gut microbiota markers for the classification of obesity-related metabolic abnormalities // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No. 1. P. 13424. DOI: 10.1038/s41598-019-49462-w

24. Wang L., Alammari N., Singh R. et al. Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies // *J. Acad. Nutr. Diet.* 2020. Vol. 120, No. 4. P. 565–586. DOI: 10.1016/j.jand.2019.05.015

25. Liu R., Hong J., Xu X. et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention // *Nat. Med.* 2017. Vol. 23, No. 7. P. 859–868. DOI: 10.1038/nm.4358

26. Bhattarai Y., Williams B.B., Battaglioli E.J. et al. Gut microbiota-produced tryptamine activates an epithelial g-protein-coupled receptor to increase colonic secretion // *Cell Host Microbe.* 2018. Vol. 23, No. 6. P. 775–785.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.004

7. Wang J, Tang H, Zhang C, et al. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME J.* 2015;9(1):1–15. DOI: 10.1038/ismej.2014.99

8. Gomes AC, Bueno AA, de Souza RG, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr J.* 2014;13:60. DOI: 10.1186/1475-2891-13-60

9. Ruan Y, Sun J, He J, et al. Effect of probiotics on glycaemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132121. DOI: 10.1371/journal.pone.0132121

10. Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr.* 2016;115(7):1167–1177. DOI: 10.1017/S0007114516000076

11. Giampieri F, Tulipani S, Alvarez-Suarez JM, et al. The strawberry: composition, nutritional quality, and impact on human health. *Nutrition.* 2012;28(1):9–19. DOI: 10.1016/j.nut.2011.08.009

12. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition.* 2012;28(5):539–543. DOI: 10.1016/j.nut.2011.08.013

13. Probiotics and prebiotics [Internet]. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2017. Available from: <https://www>.

worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english. Accessed: Feb 23, 2022.

14. Gonchar NV, Alyokhina LA, Suvorov AN. Probiotic strains of enterococci as a means of therapy and prevention of intestinal diseases in children (literature review). *Experimental and clinical gastroenterology*. 2013;(1):74–78. (In Russ.)

15. Emaneini M, Hosseinkhani F, Jabalameli F, et al. Prevalence of vancomycin-resistant enterococcus in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(9):1387–1392. DOI: 10.1007/s10096-016-2702-0

16. Ermolenko EI, Voejkova AV, Suvorov AN. Influence of metabolites secreted by enterococcus cultures on the growth of mycoplasmas. Excerpt from VI Russian Congress of Infectious Disease Physicians, Russian Federation; Oct 29–31, 2003. Saint Petersburg; 2003. P. 72–73. (In Russ.)

17. Averina OV, Ermolenko EI, Ratushny AYU, et al. Effect of probiotics on cytokine production in *in vitro* and *in vivo* systems. *Medical immunology*. 2015;17(5):443–454. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-443-454

18. Ermolenko EI. Lactic acid bacteria. Lambert academic Publishing, Deutschland Lambert; 2011. (In Russ.)

19. Wu WC, Zhao W, Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J Gastroenterol*. 2008;14(2):313–317. DOI: 10.3748/wjg.14.313

20. Il'in VK, Suvorov AN, Kiriukhina NV, et al. Autochthonous probiotics in prevention of infectious and inflammatory diseases

of a human in the altered habitats. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2013;68(2):56–62. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v68i2.550

21. Ermolenko EI, Yerofeev NP, Zakharova LB, et al. Influence of endogenous enterococci on microbiota. Features of the motor function of the colon in experimental dysbiosis. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potenciala: problemy i puti ikh resheniya = Health – the basis of human potential: problems and ways of their solution*. 2016;11(2):769–781. (In Russ.)

22. Donets VN. Possibilities of probiotic therapy of community-acquired pneumonia (clinical and experimental study) [dissertation]. Saint Petersburg; 2015. (In Russ.)

23. Zeng Q, Li D, He Y, et al. Discrepant gut microbiota markers for the classification of obesity-related metabolic abnormalities. *Sci Rep*. 2019;9(1):13424. DOI: 10.1038/s41598-019-49462-w

24. Wang L, Alammari N, Singh R, et al. Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(4):565–586. DOI: 10.1016/j.jand.2019.05.015

25. Liu R, Hong J, Xu X, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med*. 2017;23(7):859–868. DOI: 10.1038/nm.4358

26. Bhattarai Y, Williams BB, Battaglioli EJ, et al. Gut microbiota-produced tryptamine activates an epithelial G-protein-coupled receptor to increase colonic secretion. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):775–785.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.004

ОБ АВТОРАХ

Наталья Валерьевна Бакулина, д-р мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>;

ResearcherID: N-7299-2014;

Scopus Author ID: 7201739080;

elibrary SPIN: 9503-8950;

e-mail: natalya.bakulina@szgmu.ru

* **Сергей Викторович Тихонов**, канд. мед. наук, доцент;

адрес: Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>;

elibrary SPIN: 6921-5511;

e-mail: sergeyvt2702@gmail.com

Елена Игоревна Ермоленко, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2569-6660>;

ResearcherID: E-1420-2014;

Scopus Author ID: 13004322500;

elibrary SPIN: 9905-0590;

e-mail: lermolenko1@yandex.ru

Марина Петровна Котылева;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1073-6508>;

e-mail: mariha.lenivaya@mail.ru

Надежда Сергеевна Лавренова;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0029-0741>;

elibrary SPIN: 9177-7815;

e-mail: nadezhda.lavrenova.vrn@gmail.com

AUTHORS INFO

Natalya V. Bakulina, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>;

ResearcherID: N-7299-2014;

Scopus Author ID: 7201739080;

elibrary SPIN: 9503-8950;

e-mail: natalya.bakulina@szgmu.ru

* **Sergey V. Tikhonov**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

address: 47 Piskarevsky Ave., Saint Petersburg, 195067, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>;

elibrary SPIN: 6921-5511;

e-mail: sergeyvt2702@gmail.com

Elena I. Ermolenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2569-6660>;

ResearcherID: E-1420-2014;

Scopus Author ID: 13004322500;

elibrary SPIN: 9905-0590;

e-mail: lermolenko1@yandex.ru

Marina P. Kotyleva;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1073-6508>;

e-mail: mariha.lenivaya@mail.ru

Nadezhda S. Lavrenova;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0029-0741>;

elibrary SPIN: 9177-7815;

e-mail: nadezhda.lavrenova.vrn@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Юлия Геннадьевна Топалова;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>;

elibrary SPIN: 1301-6443;

e-mail: topalova.julias@yandex.ru

Владимир Ильич Симаненков, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>;

elibrary SPIN: 8073-2401;

e-mail: vi.simanenkov@mail.ru

Александр Николаевич Суворов, д-р мед. наук,

профессор, член-корреспондент РАН;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2224-0019>;

Scopus Author ID: 57213827983;

elibrary SPIN: 8062-5281;

e-mail: alexander_suvorov1@hotmail.com

AUTHORS INFO

Yulia G. Topalova;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>;

elibrary SPIN: 1301-6443;

e-mail: topalova.julias@yandex.ru

Vladimir I. Simanenkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>;

elibrary SPIN: 8073-2401;

e-mail: vi.simanenkov@mail.ru

Alexander N. Suvorov, MD, Dr. Sci. (Med.),

Professor, Correspondence Member of the RAS;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2224-0019>;

Scopus Author ID: 57213827983;

elibrary SPIN: 8062-5281;

e-mail: alexander_suvorov1@hotmail.com