

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ Н.Н. БУРДЕНКО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Лагутина Светлана Николаевна

КЛИНИКО – ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОБИОТЫ  
КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И САХАРНЫМ  
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Специальность 3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Пашкова Анна Александровна

Воронеж – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Язвенный колит: современные представления, эпидемиологические, социально-экономические аспекты .....	13
1.2. Патогенетические аспекты язвенного колита.....	14
1.3. Современный алгоритм диагностики и лечения язвенного колита.....	17
1.4. Сахарный диабет второго типа, его значимость в развитии язвенного колита .....	20
1.5. Особенности диагностики и лечения сахарного диабета второго типа	23
1.6. Перспективные биомаркеры язвенного колита и сахарного диабета второго типа.....	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	31
2.1. Общая характеристика и дизайн исследования.....	31
2.2. Методы исследования .....	40
2.2.1. Общеклинические методы исследования.....	40
2.2.2. Оценка степени тяжести язвенного колита и сахарного диабета второго типа.....	40
2.2.3. Оценка качества жизни исследуемых групп.....	41
2.2.4. Оценка показателей лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов .....	42
2.2.5. Специальные методы исследования .....	43
2.3. Методы статистической обработки и анализа результатов .....	46
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	48
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ .....	48
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ИНДЕКСА ШЕННОНА И БЕТА – РАЗНООБРАЗИЯ .....	57
4.1. Результаты оценки индекса Шеннона и бета – разнообразия у соматически здоровых пациентов и пациентов с ЯК и СД 2 типа.....	57
4.2. Оценка индекса Шеннона и бета – разнообразия у пациентов с ЯК и пациентов с ЯК и СД 2 типа .....	59
4.3. Оценка индекса Шеннона и бета – разнообразия у пациентов с ЯК и СД 2 типа в зависимости от степени тяжести ЯК.....	62

4.4. Оценка индекса Шеннона и бета – разнообразия у пациентов с ЯК и СД 2 типа в зависимости от степени достижения целевых значений гликемического профиля .....	64
<b>ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЯК И СД 2 ТИПА .....</b>	<b>67</b>
5.1. Оценка биомаркеров микробиоты кишечника, влияющих на тяжесть течения ЯК.....	67
5.2. Оценка биомаркеров микробиоты кишечника, влияющих на углеводный и липидный обмены .....	76
5.3. Оценка биомаркеров микробиоты кишечника, потенциально влияющих на развитие воспаления .....	81
<b>ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ОСНОВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С ЯК И СД 2 ТИПА, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ .....</b>	<b>84</b>
<b>ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА СПОСОБА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДБОРА МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ОСНОВАНИИ УРОВНЯ МАРКЕРОВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ .....</b>	<b>86</b>
7.1. Оценка назначаемых схем терапии пациентов исследуемой группы ...	86
7.2. Формирование модели прогнозирования выраженности симптомов у пациентов с ЯК на фоне СД 2 типа.....	87
7.3. Построение уравнения множественной регрессии для расчета определения тяжести патологического процесса и дифференциального назначения лекарственной терапии.....	88
7.4. Оценка достижения клинической ремиссии в исследуемой группе пациентов.....	89
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>98</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>106</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>107</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ .....</b>	<b>108</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>109</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>110</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1 .....</b>	<b>131</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 2 .....</b>	<b>134</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 3 .....</b>	<b>137</b>

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность

В структуре гастроэнтерологической патологии частота встречаемости язвенного колита (ЯК) среди всех возрастно – половых групп составляет 505 случаев на 100000 населения [62]. Этиология заболевания до сих пор остается неизвестной, что определяет актуальность в поиске новых диагностических маркеров и оптимизации лечебных мероприятий. Вероятность развития тяжелых форм ЯК ассоциирована с наличием коморбидных состояний – метаболических нарушений (сахарный диабет 2 типа) [46].

Язвенный колит характеризуется постоянным прогрессирующим течением с формированием резистентных к лечению форм, что ведет к стремительной инвалидизации лиц трудоспособного возраста [76]. Основной пик заболеваемости (более 80%) приходится на пациентов возрастной категории от 20 до 50 лет, что отмечает социальную значимость патологии в структуре общей популяции [63]. Постоянный рост числа заболевших во всех странах мира свидетельствует о наличии новых патогенетических аспектов в развитии ЯК, которые не учитываются в известных методах диагностики на ранних этапах развития заболевания [65].

Ежегодно регистрируется увеличение количества пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), что составляет 3159 случаев на 100000 населения [54]. Наличие данной патологии у лиц с ЯК увеличивает риск развития тяжелых форм заболевания, возникновения повторных эпизодов обострения. Это приводит к снижению эффективности назначаемых линий терапии, требует применения селективных биологических средств, что влечет за собой высокие экономические затраты при лечении данных пациентов [16].

Изменение в составе микробиоты кишечника может являться одним из ведущих факторов в развитии ЯК и СД 2 типа. Известны особенности влияния кишечной микробиоты и ее метаболитов на выраженность воспалительного

процесса у лиц с ЯК и обменными нарушениями [11]. Представители бактерий могут участвовать в процессе глюконеогенеза с формированием инсулинорезистентности и приводить к развитию СД 2 типа.

Участие микроорганизмов в поддержании хронического воспаления в слизистой оболочке кишечника позволяет рассматривать СД 2 типа в качестве одного из прогрессирующих факторов в развитии симптомов ЯК [120].

Оценка уровня индекса биоразнообразия, численности родового состава микробиоты кишечника в результате 16S рРНК генетического секвенирования биоматериала (кала), может способствовать появлению новых диагностических алгоритмов ЯК на фоне СД 2 типа и оптимизации лечебных мероприятий.

#### Степень научной разработанности проблемы

Оценка роли кишечной микробиоты в диагностике и прогнозировании течения ЯК на фоне СД 2 типа является одним из перспективных направлений в настоящее время. Выявлены причины, объясняющие наличие патологических изменений в слизистой оболочке кишечника при ЯК, одна из которых – особенности формирования кишечной микробиоты с развитием дисбиоза и преобладанием кластеров микроорганизмов, а также формирование биотипа.

Исследований, которые направлены на комплексное изучение особенностей клинической картины, выраженности воспаления в зависимости от наличия СД 2 типа, роли кишечной микробиоты как одного из ведущих факторов в развитии патологического процесса, в доступных литературных источниках не представлено.

Отсутствие доступной информации, противоречивость данных о тактике ведения пациентов с данной патологией, способствовали определению темы проводимого исследования.

#### Цель исследования

Оценить диагностическую значимость биомаркеров кишечной микробиоты у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа на амбулаторном этапе.

#### Задачи исследования

1. Оценить клинико – функциональную характеристику, изменения родового состава в результате генетического секвенирования у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа.
2. Определить роль кишечной микробиоты в развитии язвенного колита и сахарного диабета 2 типа.
3. Разработать модель прогнозирования тяжести вероятного обострения язвенного колита и сахарного диабета 2 типа в зависимости от динамики выраженности частоты диарейного синдрома с использованием количественного значения представителей кишечной микробиоты.
4. Оценить период достижения клинической ремиссии язвенного колита и сахарного диабета 2 типа в ходе дифференцированного подбора линий терапии, а также определить частоту развития повторных атак язвенного колита в течение 12 месяцев при динамическом наблюдении на амбулаторном этапе.

#### Научная новизна

1. Впервые оценены и установлены закономерности изменения состава представителей кишечной микробиоты у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа, что определяет новые патогенетические механизмы развития данной коморбидной патологии.
2. Выявлены изменения численности родо – видового биоразнообразия микробиоты кишечника, которые определяют роль микроорганизмов в развитии воспаления у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа,

потенциально ассоциированных со степенью тяжести язвенного колита, что способствует коррекции назначенной линии терапии.

3. Разработан способ прогнозирования тяжести вероятного обострения язвенного колита на фоне сахарного диабета 2 типа, основанный на определении динамики выраженности частоты диарейного синдрома с использованием количественного значения представителей кишечной микробиоты, что способствует дифференцированному назначению ступеней терапии.

4. Проведена оценка достижения клинической ремиссии язвенного колита на фоне сахарного диабета 2 типа в ходе дифференцированного подбора терапии, а также проспективное наблюдение в отношении развития повторных атак язвенного колита в течение 12 месяцев на амбулаторном этапе.

#### Теоретическая и практическая значимость

Изучение особенностей индекса биоразнообразия, изменения родового состава микробиоты кишечника определяет новые патогенетические особенности развития воспалительного процесса и метаболических нарушений у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа, которые могут способствовать диагностике данной патологии без использования инвазивных методов. С помощью логистической регрессии разработана модель прогнозирования тяжести вероятного обострения язвенного колита на фоне сахарного диабета 2 типа, основанная на определении динамики выраженности частоты диарейного синдрома с использованием количественного значения представителей кишечной микробиоты. Это способствует дифференцированному назначению ступеней терапии, уменьшает сроки достижения клинической ремиссии, снижает частоту развития повторных атак, осложненных форм язвенного колита в течение 12 месяцев.

#### Методология и методы исследования

Изучение роли биомаркеров кишечной микробиоты, ее основных метаболитов в развитии воспалительного процесса у пациентов с ЯК и СД 2 типа по данным отечественных и зарубежных источников литературы являлось методологической основой данного исследования.

Для решения поставленных задач разработан дизайн исследования, которое состояло из двух этапов. Первый этап – когортное ретроспективное исследование (анализ данных амбулаторных медицинских карт пациентов, состоящих на диспансерном учете в БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника №1», в период с 2020 по 2023 год, с целью определения клинико – антропометрических показателей, степени тяжести перенесенных атак ЯК, выраженности диарейного синдрома, результатов лабораторно – инструментальных методов исследования), второй этап – проспективное исследование (забор биоматериала (кал), проведение 16S рРНК генетического секвенирования микробиома кишечника после получения от пациентов письменного информированного добровольного согласия, разработка способа прогнозирования вероятности возникновения тяжелых форм ЯК на фоне СД 2 типа, основанного на определении динамики выраженности частоты диарейного синдрома с использованием количественного значения представителей кишечной микробиоты с изучением возникновения следующих атак в течение 12 месяцев, оценка продолжительности безрецидивного периода.). Качество жизни оценивали с помощью опросника European Quality of Life Questionnaire (EQ – 5 d). Статистическая и математическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программного обеспечения SPSS Statistica 12.6, Microsoft Excel 2017.

#### Основные положения, выносимые на защиту

1. Изменение родо – видового биоразнообразия состава микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа определяет новые патогенетические механизмы развития данной патологии.



2. У пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа наблюдается статистически значимое повышение численности *Methanobrevibacter spp.*, *Roseburia spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Anaerostipes spp.* наряду с уровнем СОЭ, лейкоцитов, СРБ, ассоциированное с активацией воспалительного процесса, а также увеличение уровня *Blautia spp.*, *Akkermansia spp.*, *Dorea spp.*, *Prevotella spp.*, *Alistipes spp.*, *Collinsella spp.*, *Agathobacter spp.* наряду с глюкозой и HbA1C, общим холестерином, влияющих на прогрессирующее течение сахарного диабета 2 типа.

3. Разработанная на основе метода бинарной логистической регрессии модель, основанная на определении динамики выраженности частоты диарейного синдрома с использованием количественного значения представителей кишечной микробиоты, позволяет прогнозировать тяжесть вероятного обострения язвенного колита на фоне сахарного диабета 2 типа на амбулаторном этапе, что способствует дифференцированному подбору ступеней терапии.

4. Установлено, что дифференцированный подбор линий терапии, основанный на анализе родового биоразнообразия кишечной микробиоты, способствует наступлению клинической ремиссии в течение 3-х месяцев, а также снижению развития повторных атак язвенного колита в течение последующих 12 месяцев в результате изучения данных проведенного диспансерного наблюдения на амбулаторном этапе.

#### Личный вклад

Вклад автора проводимого исследования состоял в определении цели и задач, изучении источников литературы по выбранной теме, наборе групп пациентов, анализе данных амбулаторных карт, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, сборе биоматериала для проведения 16S рРНК генетического секвенирования. Им лично осуществлялось заполнение документации, изучение сведений проводимых осмотров пациентов в рамках диспансерного наблюдения, интерпретация полученных результатов,

статистическая обработка данных, а также формулирование выводов и практических рекомендаций.

### Степень достоверности результатов

Положения, выводы и практические рекомендации соответствуют всем поставленным задачам проведенного исследования. Степень достоверности определяется дизайном исследования и подтверждается достаточным первичным материалом, последовательностью проведенной статистической обработки данных.

### Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в лечебно – диагностическом процессе БУЗ ВО «Воронежская государственная клиническая поликлиника № 1», в учебном процессе на кафедре поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, что подтверждено актами внедрения.

### Апробация работы

Основные положения, материалы, результаты исследования были представлены на расширенных кафедральных совещаниях кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Всероссийской научно – практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Young people and science: results and perspectives» (Саратов, 2022 г.), XXVI Международной медико – биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье» (Санкт – Петербург, 2023 г.), I Международной научно – практической конференции «Современная медицина: взгляд молодого

врача» (Курск, 2023 г.), VII конференции «Клинические и теоретические аспекты современной медицины 2022» (Москва, 2022 г.), IX Международном молодёжном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2022 г.), Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы внутренних болезней» (Ставрополь, 2022 г.), IX Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт – Петербургские научные чтения» (Санкт – Петербург, 2022 г.), I Межрегиональной междисциплинарной научно – практической конференции «Volgamedcase» (г. Нижний Новгород, 2022 г.), V Межвузовской научно – практической конференции студентов, ординаторов и молодых ученых «Внутренние болезни на догоспитальном этапе: лимфаденопатия в практике врача поликлиники. Трудный пациент» (г. Москва, 2023), XIX Региональная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Инновационные технологии диагностики и профилактики заболеваний, стандарты лечения, медицинское оборудование и материалы на службе здоровья нации» (г. Воронеж, 2022 г.), Научно – практическая конференция «Мультидисциплинарный альянс для успешного решения современных проблем терапии» (г. Воронеж, 2022 г.), 18 Национальный конгресс терапевтов (г. Москва, 2023 г.), X Республиканская научно – практическая конференция с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине – 2023» (г. Гродно, республика Беларусь, 2023 г.), VIII Всероссийская научная конференция «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (г. Москва, 2023 г.), Международный медицинский форум «Вузовская наука. Инновации» (8 – 9 февраля 2023 года, г. Москва).

### Публикации

По заявленной теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе: 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов; 1 свидетельство

о государственной регистрации базы данных № 2024620003, 1 патент на изобретение №2821023 С1 от 17.06.2024 г.

### Объем и структура диссертационной работы

Объем диссертационной работы составляет 139 страниц машинописного текста, в том числе 57 рисунков и 14 таблиц. Работа содержит введение, обзор литературы, главы – материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический список содержит 156 источников, в том числе 76 отечественных и 80 зарубежных.

### 1.1. Язвенный колит: современные представления, эпидемиологические, социально-экономические аспекты

В структуре патологий кишечника в настоящее время преобладают формы, преимущественно с аутоиммунным типом воспаления, к которым относятся: язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК) [78]. ЯК – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся преимущественно иммунным воспалением ее слизистой оболочки. ЯК занимает одно из ведущих мест среди заболеваний желудочно – кишечного тракта (ЖКТ) по количеству осложненных форм, частоте госпитализаций [74]. Данная патология отличается постоянным прогрессирующим течением, с формированием резистентных к лечению форм, что ведет к стремительной инвалидизации лиц трудоспособного возраста. Основной рост заболеваемости приходится на пациентов возрастной категории от 20 до 50 лет, что отмечает высокую социальную значимость данной патологии в структуре общей популяции [60; 65]. Максимальная распространенность ЯК отмечается в Европейских странах, Северной Америке, на территории Российской Федерации – Северо – Западный федеральный округ, а также северные регионы [63]. Постоянный рост числа заболевших во всех странах мира свидетельствует об отсутствии четких знаний об этиологии и патогенезе ЯК, несовершенстве существующих методов диагностики и лечения, несмотря на постоянную модернизацию линий терапии и появление новых лекарственных средств [41; 38].

Характерной особенностью увеличения тяжелых форм ЯК среди пациентов молодого и среднего возрастов является наличие коморбидных состояний, в том числе и метаболических нарушений (сахарный диабет второго типа (СД 2 типа)) [32]. Данный процесс может быть ассоциирован с участием слизистой оболочки кишечника в гомеостазе глюкозы и высоким риском развития

декомпенсированных состояний, вследствие нарушения процессов всасывания и нарушения чувствительности тканей к инсулину с последующим формированием инсулинорезистентности (ИР), что способствует быстрому прогрессированию ЯК, длительному отсутствию ремиссии, как клинической, так и эндоскопической [110]. Коморбидное сочетание СД 2 типа и ЯК носит достаточно массовый характер. Их ассоциация является значимой медико – социальной проблемой, что требует поиска новых ранних диагностических маркеров, способствующих своевременной коррекции лечебных мероприятий, достижению целевых показателей [46; 142].

## 1.2. Патогенетические аспекты язвенного колита

Этиология ЯК в настоящее время остается неизвестной. Заболевание развивается вследствие воздействия множества факторов, основными из которых являются: генетическая предрасположенность, дефекты работы иммунной системы (врожденные, приобретенные), дисбаланс кластеров кишечной микробиоты [35; 9].

Аутоиммунный характер воспаления является доминирующим в развитии ЯК. К этому приводят изменения врожденного иммунного ответа, с последующим нарушением распознавания бактериальных маркеров клетками, что способствует гиперактивации провоспалительных путей [51]. Результатом влияния экзогенных и эндогенных факторов является активация Т – лимфоцитов на различных этапах воспаления, что приводит к гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов, таких как: фактор некроза опухоли – альфа (ФНО –  $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ) 1, 4, 5, 6, 12, 13, 15, 17, 23, 33 типов, а также другие молекулы клеточной адгезии [74; 96; 111]. Вследствие данных изменений формируется лимфоплазмоцитарная воспалительная реакция, что влечет за собой деструкцию слизистой оболочки кишечника с характерными изменениями – образованием язвенных дефектов [143; 102].

Формирование дисбаланса в составе представителей кишечной микробиоты может быть одним из факторов в развитии ЯК [1]. Вероятным является различное влияние кишечной микробиоты и ее метаболитов на иммунный ответ [21].

Увеличение доли представителей с провоспалительным ответом (семейство *Enterobacteriaceae*), а также снижение бактерий, способствующих развитию иммунной толерантности (снижение представителей типов *Bacteroidetes*, *Firmicutes*) может лежать в основе развития ЯК [116]. Важную роль во взаимодействии с микробиотой кишечника, а также в регуляции иммуногенеза играет ИЛ-33 типа. Сигнальная ось ИЛ-33/ST2 вовлечена в патогенез ЯК через индукцию ИЛ-4-зависимого иммунного ответа. В активной фазе растворимый стимулирующий фактор роста секретируется провоспалительными Т-клетками кишечника, а количество защитных ST2 - экспрессирующих Трег клеток, значимо уменьшается, что способствует прогрессированию воспалительного процесса [79; 125; 99]. Описанный механизм способен определять развитие аутоиммунного воспаления в активной фазе заболевания в слизистой оболочке кишечника [131; 23]. Также известны данные о влиянии бактерий и их метаболитов на развитие воспалительного процесса при ЯК, так как в условиях микробного гомеостаза микроорганизмы оказывают противовоспалительное действие, участвуя в индукции иммунного ответа с вовлечением Т – регуляторных клеток кишечника, выработкой противовоспалительного ИЛ-10. Процесс индуцирования дифференцировки регуляторных Т – клеток может быть связан со снижением кластера бутират – продуцирующих бактерий [156; 84; 95].

Бутират является одной из основных короткоцепочных жирных кислот (КЦЖК), который является ключевым метаболитом, отвечающий за целостность эпителиального барьера слизистой оболочки кишечника и сохранение иммунного гомеостаза [85; 129; 19]. Бутират обладает прямым иммуномодулирующим действием за счет снижения цитотоксичности патогенного кластера бактерий, что улучшает кишечную барьерную функцию [153; 133; 38]. Снижение его уровня влечет за собой дисфункцию эпителиального слоя слизистой оболочки кишечника, обеспечивает высокую проницаемость, что приводит к экспрессии воспалительных компонентов и развитию патоген – ассоциированного молекулярного паттерна [58; 37]. Аналогичным действием обладают лактат – продуцирующие (*Lactobacillus spp.*) и сульфатредуцирующие бактерии (*Desulfovibrio spp.*, *Bilophila spp.*,

*Methanobrevibacter spp.*) [81; 122; 101]. Данные представители препятствуют образованию  $\beta$ -окислению бутирата и способствуют его разрушению. Кроме того, цитотоксические продукты распада бактерий сульфатредуцирующих групп, способны усугублять повреждение эпителиального барьера кишечника [82; 145]. Это связано с использованием водорода, лактата, углекислого газа в качестве основного субстрата для образования метана и постоянной конкуренции с бактериями, потребляющими водород [81].

*Methanobrevibacter spp.* активно участвует в процессе расщепления пищевых волокон, напрямую влияя на иммунные клетки организма и выработку пептидов, с последующей активацией ФНО –  $\alpha$  и  $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, что способно влиять на изменения микроокружения, в том числе и образование язвенных дефектов, за счет активации клеток – супрессоров миелоидного происхождения, а также изменять миграцию Т – хелперов (ТХ), влияющих на развитие воспалительного процесса [104; 61; 47]. Таким образом, сочетание дисбаланса нормального и патогенного кластера кишечной микробиоты с последующим нарушением эпителиальной проницаемости приводит к нарушению распознавания патоген-ассоциированных молекулярных структур - Toll – like рецепторы, на которые адсорбируются бактерии. При отсутствии патологических процессов эпителий кишечника находится в постоянной взаимосвязи с мириадами микробов, а также продуктами их метаболизма [6; 115]. При аномалии Toll – like рецепторов происходит активация Th2, которая приводит к деструкции слизистой оболочки из – за воздействия провоспалительных цитокинов [152]. Это влечет за собой активацию мультисистемного воспаления и прогрессирование аутоагрессии [124; 48].

Изменение уровня индекса биоразнообразия кишечной микробиоты, численности микроорганизмов, способно влиять на развитие воспалительного процесса при ЯК, в том числе и при наличии других патологий неинфекционного происхождения, являясь новым возможным звеном патогенеза [120; 4; 3; 46].



### 1.3. Современный алгоритм диагностики и лечения язвенного колита

Алгоритм диагностики основывается на определении клинических диагностических критериев, к которым относятся: наличие диарейного синдрома и/или ложные позывы к акту дефекации, тенезмы, ночная дефекация, примесь крови и слизи в кале [18; 71]. Диарейный синдром является распространенной жалобой среди пациентов с ЯК. В основе частоты актов дефекации лежит прямое повреждение колоноцитов, наличие хронического воспаления в слизистой оболочке кишечника в результате аутоагрессии, что напрямую способно отражать тяжесть течения ЯК. Наиболее характерным является и развитие внекишечных симптомов: поражение суставов (артриты, артралгии), поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит), поражение кожи и слизистых оболочек (узловатая эритема, афтозный стоматит). Для пациентов с ЯК свойственно развитие атак различной степени выраженности, определяющих тяжесть заболевания. При атаке тяжелой степени тяжести основными симптомами являются: снижение массы тела, лихорадка, увеличение частоты стула [57; 40; 75].

Степень тяжести ЯК определяется на основании индекса Мейо, который включает оценку частоты диарейного синдрома (менее 2 – х раз/сутки, 2 – 5 раз/сутки, 5 – 6 раз/сутки, более 6 раз/сутки), наличие крови в кале (отсутствует, прожилки крови, видимая кровь, преимущественно кровь), состояние слизистой оболочки кишечника по результатам эндоскопических исследований (в пределах нормы, легкая ранимость, средняя ранимость, тяжелая ранимость), общее состояние пациента (в пределах нормы, удовлетворительное, средней/тяжелой степени тяжести). При сумме баллов 6 и более диагностируется атака средней/тяжелой степени тяжести [5; 55; 27].

Лабораторная диагностика ЯК включает определение показателей: общий анализ крови (лейкоцитарная формула, СОЭ), биохимический анализ крови (сывороточное железо, ферритин, общая железосвязывающая способность сыворотки, уровень острофазных белков (С – реактивный белок (СРБ), фибриноген, серомукоид), креатинин, мочевины, печеночные ферменты,

электролиты), показатели коагулограммы, фекальный кальпротектин - белок, вырабатывающийся в лейкоцитах, концентрация которого в кале пропорциональна числу лейкоцитов, попавших в кишечник, ФНО –  $\alpha$  и антитела к ФНО –  $\alpha$  (при лечении биологическими препаратами). Также обязательным является микробиологическое исследование кала и интестинального содержимого (для исключения бактериальной инфекции, в том числе *Clostridium difficile*, паразитарной инвазии, синдрома избыточного бактериального роста (СИБР)), анализ кала на скрытую кровь [74; 76].

Инструментальная диагностика ЯК основана на проведении тотальной видеокOLONОСКОПИИ с биопсией с последующим гистологическим исследованием (эндоскопическая активность при проведении колоноскопии отражает макроскопические признаки: наличие/отсутствие эрозий, контактная ранимость, а также отсутствие сосудистого рисунка). При гистологическом исследовании биоматериала наблюдается снижение численности бокаловидных клеток, деформация крипт, базальный плазмоцитоз, лимфоидные скопления на всем протяжении, неровность поверхности; при обнаружении стойкого сужения кишки требуется обязательное исключение колоректального рака. При невозможности проведения колоноскопии прибегают к альтернативным методам: ирригоскопия с контрастированием, рентгенография органов брюшной полости с контрастированием (с целью исключения осложнений ЯК – перфорации, токсической дилатации).

Дополнительные методы исследования при ЯК: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с целью исследования анального канала и прямой кишки, капсульная эндоскопия/двухбаллонная энтероскопия, магнитно – резонансная томография/компьютерная томография [26; 20].

Определение метода лечения основывается на тяжести атаки ЯК, наличии внекишечных проявлений, эффективности ранее применяемых схем терапии (наличием/отсутствием гормональной резистентности), наличием/отсутствием осложнений со стороны основного заболевания (дилатация, перфорация, кровотечение). Основной целью медикаментозного лечения на амбулаторном этапе

является достижение и длительное поддержание ремиссии без приема глюкокортикостероидных средств (ГКС) в течение 12 недель [74; 10]. Необходимо отметить, что прием ГКС не может использоваться в качестве поддерживающей терапии. Схемы лечения на амбулаторном этапе определяются характером поражения отделов толстого кишечника и включают в себя назначение определенных линий терапии определенных линий терапии (1 – я линия – преимущественно препараты из группы 5 – аminosалициловой кислоты (5 – АСК): месалазин/сульфасалазин в дозе 3 – 4 г/сутки в комбинации с месалазином в клизмах (2 – 4 г/сутки), при неэффективности добавление ректальных форм глюкокортикостероидов (125 мг 2 раза/сутки), 2 – я линия (месалазин/сульфасалазин в дозе 4 - 5 г/сутки в комбинации с месалазином в клизмах (2 – 4 г/сутки), ректальные формы глюкокортикостероидов (1 мг/кг/сутки) в сочетании с азатиоприном (2 мг/кг/сутки)), 3 – я линия (месалазин/сульфасалазин в дозе 4 – 5 г/сутки в комбинации с месалазином в клизмах (2 – 4 г/сутки), ректальные формы глюкокортикостероидов (1 мг/кг/сутки), азатиоприн (2 мг/кг/сутки) в сочетании с моноклональными антителами (инфликсимаб (5 мг/кг/сутки)/ведолизумаб (300 мг/сутки), при развитии признаков системного воспаления необходимо назначение антибактериальных средств, которые основываются на оценке самочувствия пациента, выраженности частоты диарейного синдрома/сутки, результатов лабораторно – инструментальных методов исследования (выраженность анемического синдрома, уровень СОЭ, СРБ, площадь поражения слизистой оболочки кишки). Каждая линия терапии назначается на 14 дней, после чего оценивается наличие положительной динамики состояния пациента. При неэффективности назначается коррекция доз лекарственных средств и переход к следующей линии терапии [8; 73].

При всех разновидностях колита назначаются пробиотические штаммы бактерий (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Enterococcus spp.*) в виде заквасок/капсул длительностью 14 – 21 день, а также симптоматическая терапия (купирование болевого синдрома – мебеверин 400 мг/сутки, дротаверин/папаверин 40 мг/сутки), коррекция анемического синдрома (при показателях гемоглобина

(Hb) менее 80 г/л показано переливание эритроцитарной массы, затем препараты железа – преимущественно парентерально с последующим увеличением дозы), дезинтоксикационной терапии (коррекция электролитных нарушений) [25].

При неэффективности консервативной терапии, развития гормональной резистентности, отсутствия продолжительного эффекта от лечения моноклональными антителами, наличие кишечных осложнений (кровотечение, перфорация, дилатация, колоректальный рак) требуется использование хирургических методов коррекции (колпроктэктомия с илеоанальным резервуарным анастомозом) [70].

Более чем у 80% пациентов наблюдаются повторные атаки различной степени тяжести, что требует постоянного контроля назначенной терапии, своевременной коррекции, мониторинга самочувствия пациента, а также лабораторно – инструментальных показателей [28; 24].

#### 1.4. Сахарный диабет второго типа, его значимость в развитии язвенного колита

Сахарный диабет второго типа (СД 2 типа) является группой метаболических заболеваний, возникающей вследствие нарушений углеводного обмена, которые возникают в результате инсулинорезистентности (ИР) и относительной инсулиновой недостаточности (ИН) с преимущественным нарушением секреции инсулина [52].

Заболеваемость СД 2 типа ежегодно увеличивается во всем мире. В Российской Федерации (РФ) данная патология диагностирована более чем у 3% населения (составляет 3159 случаев на 100000 населения), при этом только у 46% пациентов заболевание обнаружено посредством активного скрининга, что подтверждает длительное бессимптомное течение и отсутствие жалоб [54]. Отмечается рост заболеваемости среди пациентов трудоспособного возраста. Факторами риска данной патологии служит: отягощенный семейный анамнез в отношении СД 2 типа, низкая физическая активность, избыточная масса

тела/ожирение различной степени тяжести, наличие сердечно – сосудистой патологии, в том числе и артериальной гипертензии, гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе, повышенный уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), заболевания ЖКТ [62].

Основными патогенетическими механизмами являются: нарушение секреции инсулина, развитие ИР, нарушение секреции глюкагона, высокая реабсорбция глюкозы в почках (вследствие повышения активности натрий – глюкозных котранспортеров 2 типа), снижение инкретинового эффекта (наибольшее значение имеет глюкагоноподобный пептид – 1 (ГПП – 1)), а также иммунная дисрегуляция и хроническое воспаление в слизистой оболочке кишечника из – за изменения родо – видового состава пристеночной микробиоты с формированием определенного энтеротипа. Энтеротип, ассоциированный с бактериями рода *Prevotella*, отвечает за процесс переваривания жестких пищевых волокон (ксилан и гемицеллюлоза). Известны штаммы – воспалительные патобионты, обладающие способностью к активному росту и стимуляции Th17 – опосредованного иммунного воспаления в слизистой оболочке кишечника [113]. Полиморфизмы некоторых генов напрямую связаны с формированием микробиома, что влияет на индивидуальные вариации родо – видового биоразнообразия и определяют высокий риск развития метаболических нарушений.

Ключевыми метаболитами микробиоты являются КЦЖК, которые образуются в результате ферментации сложных углеводов в просвете кишечника. При связывании КЦЖК с рецепторами (GPR 41, GPR 43) происходит контроль за проницаемостью кишечной стенки, что предупреждает воспалительный процесс, при этом регулируя процесс липолиза, глюконеогенеза, липогенеза, чувствительность тканей к инсулину и синтез инкретиновых гормонов. Более 90% органических кислот (пропановая, этановая и бутановая) образуются в кишечнике в процессе ферментации и являются основными субстратами для глюконеогенеза и липогенеза в печени [138; 69; 30].

Снижение ключевых метаболитов (бутират, пропионат, ацетат) способствует изменению процессов пролиферации и дифференцировки колоноцитов [14]. Известно, что некоторые метаболиты бактерий влияют на синтез дипептидаз (дипептидилпептидазы – 1,4, глюкагоноподобного пептида – 1), ингибиторами которых являются современные сахароснижающие препараты). При изменении биоразнообразия микробиоты, снижения синтеза активных метаболитов, увеличивается риск развития СД 2 типа [59]. У пациентов с СД 2 типа, отмечаются изменения не только углеводного, но и липидного обменов (гиперхолестеринемия) [33]. Это может быть связано с дисбалансом кишечной микробиоты, что увеличивает накопление эндотоксинов в кишечнике с их последующим поступлением в печень по портальной вене, что нарушает функцию гепатоцитов и способствует стремительному развитию дислипидемий. Некоторые роды бактерий способны участвовать в метаболизме L – карнитина и холина, которые в печени преобразуются до триметиламина – N – оксида (ТМАО), который обладает прямым атерогенным действием [147; 119].

У пациентов с ЯК отмечается высокий риск развития метаболических нарушений. Этому способствует снижение выработки бутирата – основного источника, обеспечивающего защитный барьер для проницаемости патогенов, и вероятное формирование кластера бактерий, участвующих в возникновении СД 2 типа [94]. Изменение метаболизма желчных кислот влечет за собой активацию TGR – 5 (G – белок – связанные мембранные рецепторы желчных кислот), модуляцию кишечного лептина, ГПП – 1, что приводит к хроническому генерализованному воспалению с последующим нарушением гомеостаза липидов, глюкозы и развитию ИР [87; 86]. Поэтому пациентам с ЯК на фоне СД 2 типа необходим тщательный подбор противовоспалительной и сахароснижающей терапии, так как происходит усиление аутоагрессии, увеличение частоты обострений, увеличение сроков достижения клинической ремиссии [11].

### 1.5. Особенности диагностики и лечения сахарного диабета второго типа

Основными жалобами пациента с хронической гипергликемией являются: полидипсия, полиурия, никтурия, кожный зуд, медленное заживление ран, микро-/макроангиопатии, боли в нижних конечностях. Специфических признаков, которые могут быть выявлены при физикальном обследовании, нет [53].

Лабораторная диагностика СД 2 типа включает: определение глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1C), проведение перорального глюкозотолерантного теста (с 75 г глюкозы). В рамках ежегодного скрининга необходимо исследование показателей биохимического анализа крови (креатинин, мочевины, общий белок, билирубин, ОХ, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ТГ, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), натрий, калий, аланинаминотрансфераза (АЛАТ), аспартатаминотрансфераза (АСАТ)), С – пептида, аутоантител к антигенам  $\beta$  – клеток, тестостерона (у мужчин репродуктивного возраста), расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), общий анализ мочи (ОАМ), а также определение соотношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи (для верификации нефропатии) [46; 67].

Специфическая инструментальная диагностика для пациентов с СД 2 типа не проводится. В рамках скрининга ранних осложнений необходимо проведение: УЗИ почек, электрокардиографии (ЭКГ), биомикроскопия глазного дна [7].

Лечение СД 2 типа проводится с помощью пероральных сахароснижающих препаратов. К ним относятся: средства, стимулирующие секрецию инсулина (производные сульфонилмочевины), снижающие продукцию глюкозы печенью и ИР мышечной жировой ткани (бигуаниды, тиазолидиндионы), замедляющие всасывание углеводов в кишечнике (ингибиторы альфа – глюкозидазы), подавляющие секрецию глюкагона и стимулирующие секрецию инсулина (ингибиторы ДПП – 4). При отсутствии достижения целевых показателей (эффективным считается снижение HbA1C  $\geq 0,5\%$  в течение 6 месяцев) необходимо проведение инсулинотерапии [2].

Метформин является одним из препаратов первой линии назначений в лечении СД 2 типа. Его механизм действия связан со снижением выработки глюкозы в печени, увеличением утилизации глюкозы тканями. Метаболические эффекты метформина могут быть связаны и с изменениями в микробиоте. Известно о положительном влиянии данного препарата и прямом участии в модуляции кишечной микробиоты, что способствует уменьшению воспаления в слизистой оболочке кишечника [15; 149].

В некоторых исследованиях было отмечено, что при регулярном приеме метформина наблюдалось увеличение численности бактерий, продуцирующих пропионат и бутират. Данный препарат опосредованно увеличивает синтез ГПП – 1 [127; 130].

Препараты группы инкретинов способствуют высвобождению данных веществ. Известно, что уровень экспрессии ДПП – 4 коррелирует с воспалением жировой ткани и формированием инсулинорезистентности. Для устранения эффектов применялись ингибиторы натрий – глюкозного контранспортера (НГЛТ – 2/НГЛТ – 1), которые являются агонистами рецепторов ГПП – 1 и ингибиторов ДПП – 4.

По результатам исследования отмечалось увеличение соотношения среди основных типов бактерий *Firmicutes/Bacteroidetes*, снижение уровня глюкозы, достижение целевых показателей гликемического профиля при применении ингибиторов ДПП – 4. Это может быть ассоциировано с экспрессией Toll – подобных рецепторов – 2, 4, которые активно участвуют в выработке противовоспалительных цитокинов. Данный механизм действия оказывает влияние и на кишечную микробиоту, что способствует наступлению положительного эффекта [12; 16; 66; 29; 17]. Это сокращает время на достижение целевых показателей в отношении СД 2 типа. Компенсация гипергликемии является важным критерием для пациентов с ЯК, так как способствует снижению частоты обострений.



## 1.6. Перспективные биомаркеры язвенного колита и сахарного диабета второго типа

При изучении родо – видового биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентов с ЯК и СД 2 типа роль в патогенезе может отражать изменение родо – видового биоразнообразия со снижением уровня представителей нормобиоты (*Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*), бутират – производителей (*Roseburia spp.*, *Faecalibacterium spp.*), увеличение патогенных и условно – патогенных бактерий (*Escherichia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Clostridium spp.*, *Streptococcus spp.*), бактерий, участвующих в углеводном и липидном обменах (*Blautia spp.*, *Dorea spp.*, *Akkermansia spp.*, *Holdemanella spp.*, *Catenibacterium spp.*), сульфатредуцентов и метанпродуцентов (*Bilophila spp.*, *Desulfovibrio spp.*, *Methanobrevibacter spp.*) [43; 31].

Снижение представителей *Bifidobacterium spp.* – молочно – кислых бактерий с пробиотическими свойствами отмечается у пациентов с ЯК на фоне СД 2 типа. Представители данного рода выделяют лактат и ацетат, которые используются другими бактериями для производства основного метаболита – бутирата, а также обладают иммуномодулирующим, противовоспалительным свойствами [107; 91]. Низкое значение данного рода может быть генетически детерминировано и зачастую ассоциируется с ВЗК.

Отсутствие или крайне низкое значение рода *Lactobacillus* может быть связано с наличием аутоиммунного поражения. *Lactobacillus spp.* способны напрямую взаимодействовать с энтероцитами, улучшая процессы регенерации слизистой оболочки [100]. Данные бактерии влияют на синтез антител, обладающих патогенными свойствами, активируя следующие процессы: фагоцитоз, синтез цитокинов, интерферонов, что определяет один из поражающих механизмов у лиц с ЯК.

У пациентов с ВЗК отмечается изменение уровня *Bacteroides spp.* – одной из основных бактерий кишечника, участвующей в нормальном функционировании и способствующей усвоению питательных веществ. Данные бактерии влияют на

развитие лимфоидной ткани и формирование иммунной системы, ограничивают рост патогенов в слизистой оболочке кишечника, что предотвращает развитие ВЗК, помогает эффективно использовать метаболиты для нормального функционирования [103; 89].

Снижение бутират – производителей может являться значимым фактором риска развития и поддержания симптомов ЯК. Основными представителями этого кластера являются: *Roseburia spp.*, *Faecalibacterium spp.* Род *Roseburia* обладает противовоспалительными свойствами, участвует в регуляции иммунной системы и связан метаболическим здоровьем, так как способен улучшать чувствительность тканей к инсулину, что уменьшает процесс воспаления. *Faecalibacterium spp.* является важным членом кишечной микробиоты, одним из основных продуцентов бутирата. Данная бактерия связана со здоровьем кишечника и защищенностью от воспалительных процессов. Крайне низкое значение может свидетельствовать об активности воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника [77; 140; 38].

Увеличение численности патогенных и условно – патогенных бактерий способствует формированию избыточного иммунного ответа, что приводит к декомпенсации и развитию тяжелой форм заболевания [121].

У пациентов с ЯК отмечается высокое значение *Clostridium spp.*, которая обладает свойством миграции в кровотоки через воспаленную слизистую оболочку кишечника, что увеличивает риск возникновения вторичных инфекций и развития бактериемии [111].

Также диагностируется рост бактерий рода *Escherichia*. Большинство их видов являются комменсалами, распространенными членами микробиоты кишечника, обеспечивающими устойчивость к патогенным штаммам. *Escherichia coli* в высокой концентрации может быть ассоциирована с деградацией муцина и увеличением кишечной проницаемости [106]. Клиническое значение отмечается при росте патогенных видов, которое отмечается у пациентов с ВЗК [42; 34].

Обнаружение *Klebsiella spp.* в ЖКТ человека, в общем случае, не требует лечения. Данная бактерия является условно – патогенным представителем

микробиоты кишечника. Способна вызвать клинические проявления при высокой концентрации. Часто ассоциируется с ВЗК, может являться маркером ЯК. *Klebsiella spp.* обладает резистентностью к большинству существующих антибактериальных препаратов. Лечение антибактериальными препаратами не целесообразно и способствует увеличению патогенной нагрузки [109; 139].

Некоторые виды *Campylobacters spp.* являются возбудителями гастроэнтеритов и энтероколитов. Наиболее распространенными являются: *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*. Их нахождение в организме хозяина зачастую происходит в качестве носителя, без проявления клинических симптомов. Данная бактерия приводит к дисбиозу, что провоцирует хронический воспалительный процесс у генетически предрасположенных лиц [83].

Повышение численности рода *Enterobacter* является фактором риска воспаления при ЯК за счет производства эндотоксинов. Некоторые виды бактерий участвуют в развитии метаболических нарушений. *Enterobacter cloacae B29* в кишечнике может участвовать в формировании резистентности к инсулину, изменении липометаболизма, включая лептин-резистентный фенотип, повышенную экспрессию ацетил – Коа – карбоксилазы – 1, синтетазы жирных кислот [105; 64].

Численность *Fusobacterium spp.* в некоторых исследованиях положительно коррелировала с развитием аутоагрессии и развитием онкологического процесса. Это связано с выделением мощного, иммуногенного липополисахарида, обладающего сильным провоспалительным действием. Данный род бактерий может участвовать в активации сигнального пути E – cadherin/ $\beta$  – catenin, который связан с определенным фенотипом, таким как микросателлитная нестабильность и гиперметилирование. Из – за возможности сильной адгезии возможно развитие трансформации эпителиальных клеток – онкогенеза. Кроме того, *Fusobacterium spp.* может значительно изменять микроокружение опухоли, за счет набора клеток – супрессоров миелоидного происхождения и местного подавления иммунитета [108; 150; 22].

Увеличение уровня рода *Streptococcus*, который включает в себя как пробиотические виды, так и условно-патогенные виды, могут участвовать в развитии воспалительных заболеваний за счет повышенной секреции интерферона- $\gamma$ . При отсутствии клинической картины, наличие данных микроорганизмов может говорить о носительстве или о перенесенной инфекции [80; 98].

Увеличение численности сульфат – редуцирующей группы бактерий ассоциировано с хроническим воспалительным процессом, а также степенью его активности [93; 144].

Одной из таких является *Bilophila spp.* – производитель сероводорода из таурина, серосодержащих соединений из пищи. Повышенный уровень данного рода способствует нарушению кишечного барьера, системному воспалению, дисметаболизму желчных кислот и изменению метаболического профиля [88].

*Desulfovibrio spp.* обладает аналогичным действием, являясь фактором риска возникновения ВЗК, так как производит цитотоксичный сероводород, который обладает мощным воспалительным действием, что может определять тяжесть аутоиммунного поражения [126].

Немаловажным является увеличение численности *Methanobrevibacter spp.* у лиц с ВЗК, который является основным продуцентом метана. Данный архей превращает водород и углекислый газ в метан, помогает бактериям расщеплять пищевые волокна, участвует в регуляции пищевого поведения. Избыточное количество коррелирует с кишечными расстройствами, включая ЯК [63].

В некоторых исследованиях подтверждена связь приема месалазина – одного из основных препаратов в лечении пациентов с ЯК и высокой концентрации рода *Methanobrevibacter*. Это связано с изменением течения заболевания у пациентов с ВЗК, за счет нормализации окислительно – восстановительного потенциала, увеличения облигатных анаэробов в кишечнике [81]. В последние годы показано, что изменение численности метан-продуцирующих архей может оказывать влияние на течение ВЗК. В некоторых исследованиях была выявлена обратная корреляционная связь между бактериальной нагрузкой и восприимчивостью к ЯК [34].

Новым перспективным биомаркером микробиоты кишечника, который принимает участие в развитии метаболических нарушений может являться род *Akkermansia*. Данная бактерия использует муцин в качестве источника питания, играет важную роль в регуляции образования слизи в кишечнике, поддерживая барьерную функцию [49]. Отмечается активное участие в гомеостазе глюкозы, липидного обмена. При избыточном росте происходит снижение толщины муцинового слоя и ослабление защитного слизистого барьера, что способствует развитию метаболических нарушений, в том числе СД 2 типа [112; 148].

Другими бактериями, показывающими возможную связь с маркерами проницаемости и развитием СД 2 типа, был род *Catenibacterium*. Именно он использует глюкозу для производства уксусной, молочной, масляной и изомаляной кислот, которые участвуют в углеводном и липидном обменах [123].

Высокая представленность численности *Dorea spp.*, *Blautia spp.*, также может ассоциироваться с развитием метаболических нарушений [90; 36]. *Dorea spp.* в пределах референсных значений является частью здоровой микробиоты кишечника. Отмечается ее участие в образовании газов, которые необходимы для жизнедеятельности бактерий рода *Blautia*. *Dorea spp.* обладает провоспалительной функцией [114]. Повышение значений данных микроорганизмов ассоциируется с развитием метаболических нарушений, повышенной кишечной проницаемостью, за счет процесса индуцирования интерферона гамма (IFN $\gamma$ ), синтеза сиаловых кислот и разложения муцина. Род *Blautia* обладает потенциально пробиотическими свойствами, такими как биологическая трансформация, способность облегчать признаки метаболического синдрома. Данная бактерия участвует в метаболизме желчных кислот [89; 128; 56]. Ее высокие уровни ассоциировались с повышенным артериальным давлением, нарушением метаболизма глюкозы [135].

Основным представителем, который способен участвовать в липидной обмене, является род *Holdemanella*. Это – важный род в микробиоте кишечника, с потенциально пробиотическими свойствами. Повышенные значения отмечались среди пациентов с нарушениями углеводного и липидного обменов, что может

быть биомаркером дислипидемий и способствовать развитию атеросклеротического поражения [118].

Выявлено участие кишечной микробиоты в индукции иммунного ответа с вовлечением Т – регуляторных клеток, изменение численности которой может определять участие в развитии ЯК [92]. Данные исследования также подтверждают изменение обменных процессов за счет способности продуцировать и высвобождать серотонин из проксимального отдела кишки, что тесно связано с увеличением уровня глюкозы, являясь важным звеном сахарного диабета 2 типа у лиц с ЯК.

Нарушение в составе кишечной микробиоты может наблюдаться на латентной стадии заболевания [136; 72; 68]. Это может являться важным диагностическим признаком и способствовать индивидуальному подбору линий лекарственной терапии, что позволяет ускорить сроки достижения клинической и эндоскопической ремиссии ЯК на фоне СД 2 типа.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика и дизайн исследования

Данное исследование проводилось на кафедре поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России, на базе БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №1» (БУЗ ВО ВГКП №1). Первый этап – когортное ретроспективное исследование (анализ данных амбулаторных медицинских карт пациентов с верифицированным диагнозом ЯК и СД 2 типа в соответствии клиническим рекомендациям [53; 75], состоящих на диспансерном учете в БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника №1», в период с 2020 по 2023 год), второй этап – проспективное исследование (забор биоматериала (кал), проведение 16S рРНК генетического секвенирования микробиома кишечника, разработка способа прогнозирования вероятности возникновения тяжелых форм ЯК на фоне СД 2 типа, основанного на определении динамики выраженности частоты диарейного синдрома с использованием количественного значения представителей кишечной микробиоты с изучением возникновения следующих атак в течение 12 месяцев, оценка продолжительности безрецидивного периода).

Забор биоматериала (кал) производился в стерильную емкость с транспортной средой в период ремиссии симптомов ЯК. Степень тяжести ЯК оценивалась по результатам предыдущей атаки в соответствии клиническим рекомендациям [75].

Результаты лабораторных, инструментальных методов диагностики, а также особенности фармакотерапии ЯК, СД 2 типа были проанализированы по данным амбулаторных карт пациентов.

Настоящее исследование было выполнено согласно всем принципам Хельсинкской декларации, а также стандартам клинической практики. Проведение

исследования было одобрено локальным этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (протокол №5 от 18.10.2022 года).

Исследование проводилось в 2 этапа (рисунок 1).

На 1 этапе проводилось изучение данных амбулаторных карт больных язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа. Проанализированы клиничко – антропометрические, лабораторные, инструментальные показатели, степень тяжести ЯК, частота диарейного и болевого синдромов.

На 2 этапе проводился забор биоматериала с последующим проведением генетического секвенирования (16S рРНК).

Проводилось сравнение с группой соматически здоровых пациентов, а также пациентов, отмечающих в анамнезе только ЯК без СД 2 типа. Оценен уровень качества жизни с использованием опросника European Quality of Life Questionnaire (EQ – 5 d).

Далее производилась разработка способа прогнозирования вероятности возникновения тяжелых форм ЯК на фоне СД 2 типа, основанного на определении динамики выраженности частоты диарейного синдрома с использованием количественного значения представителей кишечной микробиоты. Затем были проанализированы сведения о наличии следующих атак в течение 12 месяцев, а также оценена продолжительность безрецидивного периода.



I этап
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изучение данных амбулаторных карт пациентов с ЯК и СД 2 типа;</li> <li>• Анализ клинико – антропометрических, лабораторных, инструментальных показателей;</li> <li>• Оценка степени тяжести предыдущих атак ЯК, выраженность диарейного и болевого синдромов;</li> </ul>
II этап
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Забор биоматериала в период ремиссии ЯК, проведение 16S рРНК генетического секвенирования;</li> <li>• Оценка качества жизни с использованием опросника EQ - 5 d;</li> <li>• Разработка способа прогнозирования тяжести вероятного обострения ЯК на фоне СД 2 типа, основанного на определении динамики выраженности частоты диарейного синдрома с использованием количественного значения представителей кишечной микробиоты;</li> <li>• Анализ сведений о наличии следующих атак в течение 12 месяцев, оценка продолжительности безрецидивного периода.</li> </ul>

Рисунок 1 – Этапы проводимого исследования

В исследовании приняли участие 162 человека.

Основную группу (пациенты с ЯК и СД 2 типа) составили 80 пациентов, среди которых было 45 женщин и 35 мужчин, средний возраст –  $50,3 \pm 10,7$  лет. Клинико – антропометрические показатели, сведения о значениях индекса Шеннона, биоразнообразия кишечной микробиоты контрольной группы (пациенты с ЯК без СД 2 типа (40 человек), соматически здоровые лица без хронических заболеваний (42 человека)) были предоставлены лабораторией (ООО «Сербалаб») из банка образцов микробиоты кишечника. Пациенты были сопоставимы по возрастно – половым характеристикам с основной исследуемой группой.

У пациентов с ЯК без СД 2 типа отмечалась преимущественно легкая, средняя степени тяжести развития симптомов. Забор биоматериала производился в период ремиссии симптомов ЯК.

Группа соматически здоровых лиц включала 42 пациента (22 женщины и 20 мужчин)), группа пациентов с ЯК без СД 2 типа – 40 человек (26 женщин и 14 мужчин)), средний возраст которых составил  $48,5 \pm 7,5$  и  $49,8 \pm 6,9$  лет

соответственно (таблица 1). Статистически значимых различий признаков между исследуемыми группами получено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1 – Характеристика обследуемых групп пациентов (демографические, антропометрические показатели)

Показатель	Группа соматически здоровых пациентов (n = 42)	Группа пациентов с ЯК без СД 2 типа (n = 40)	Группа пациентов с ЯК и СД 2 типа (n = 80)	p
Возраст, количество лет	48,5±7,5	49,8±6,9	50,3±10,7	0,219
Пол	20 – лица мужского пола (48%); 22 – лица женского пола (52%)	14 – лица мужского пола (35%); 26 – лица женского пола (65%)	35 – лица мужского пола (44%); 45 – лица женского пола (56%)	0,554
Рост, м	1,68±0,06	1,71±0,08	1,69±0,09	0,963
Вес, кг	72,8±8,4	67,2±12,9	71,4±19,1	0,930
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,6±3,4	22,7±2,8	24,9±5,8	0,972

Примечание: показатели в таблице представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, пол – количество пациентов (представлен в абсолютных значениях и процентах (%)), p – статистическая значимость различий при сравнении исследуемых групп

Критерии включения: пациенты с ранее верифицированным диагнозом ЯК и СД 2 типа по лабораторным (показателей ОАК, СОЭ, СРБ, ОХС, ЛПНП, глюкоза, HbA1C) и инструментальным методам исследований (колоноскопия) по данным медицинских амбулаторных карт, в возрасте до 65 лет, информированное добровольное согласие.

Критерии исключения: язвенный колит в декомпенсированной стадии, сахарный диабет в декомпенсированной стадии, острые кишечные инфекции, кишечное кровотечение, острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, возраст старше 65 лет, другие хронические состояния в стадии обострения, острая инфекционная патология.

Наличие степени тяжести последней атаки ЯК определялось с помощью следующих критериев: наличие диарейного синдрома различной степени выраженности, характерный болевой синдром, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, увеличение СРБ (по результатам лабораторной диагностики), а также специфические изменения по результатам колоноскопии (наличие язвенного

дефекта/-ов) и проведенного исследования гистологического материала, взятого при биопсии (наличие воспалительного процесса различной степени активности).

Диагноз СД 2 типа устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями [53], включающими оценку клинической картины, лабораторных показателей (глюкоза, HbA1c).

Согласно результатам вышеперечисленных показателей в соответствии с индексом Мейо, индексом эндоскопической активности Schroeder [75], определялась степень выраженности симптомов ЯК в момент последнего обострения. Результаты исследований пациентов были взяты из амбулаторных карт.

Пациенты с подтвержденным диагнозом ЯК и СД 2 типа были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести последней атаки ЯК: 1 группа - пациенты с ЯК легкой степени тяжести, 2 группа – пациенты с ЯК средней степени тяжести, 3 группа – пациенты с ЯК тяжелой степени тяжести. Среди пациентов с ЯК без СД отмечались: 1 группа – пациенты с ЯК легкой степени тяжести, 2 группа – пациенты с ЯК средней степени тяжести (рисунок 2).

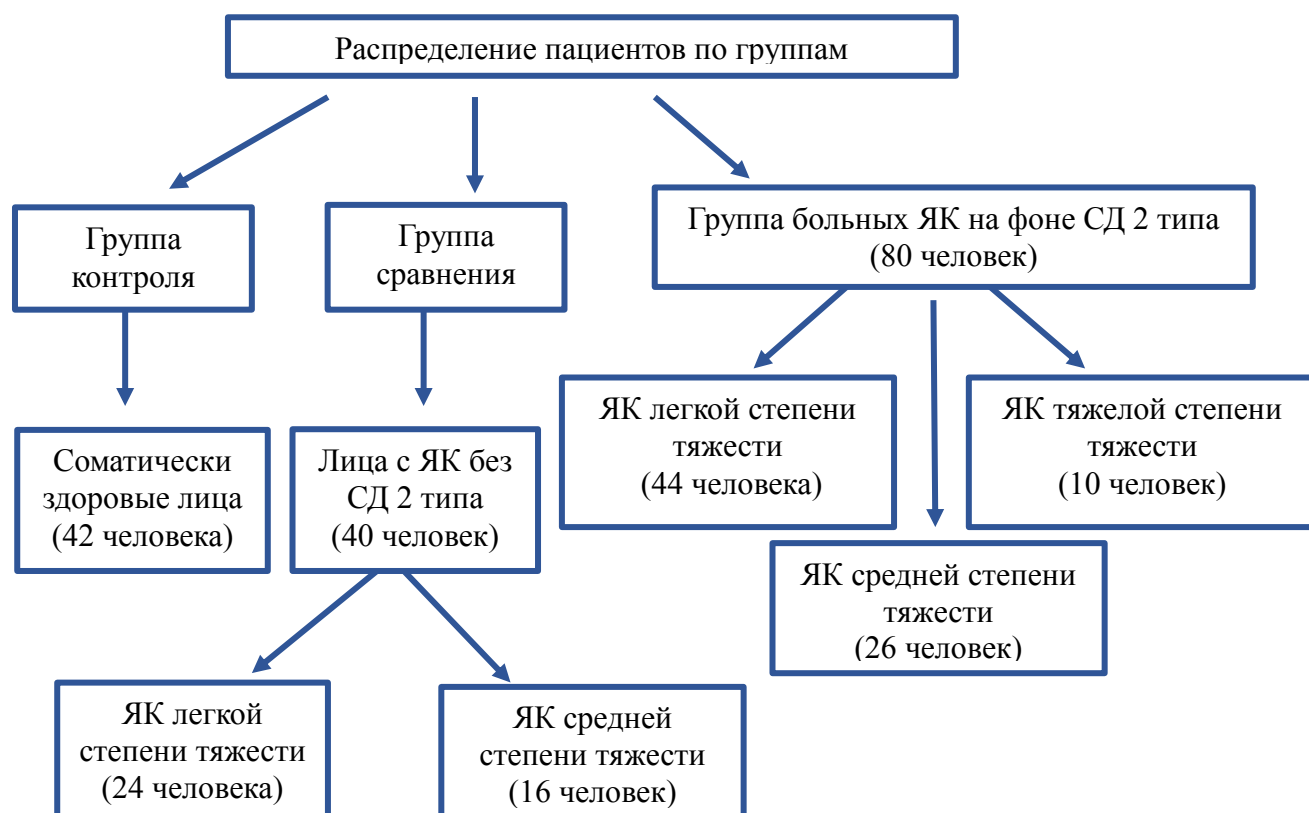


Рисунок 2 – Распределение исследуемых пациентов по группам

Распределение по возрастно – половым, антропометрическим характеристикам пациентов с ЯК и СД 2 типа в зависимости от степени тяжести представлены в таблице 2. Статистически значимых различий признаков между исследуемыми группами получено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2 – Общая характеристика обследуемых пациентов основной группы в зависимости от степени тяжести ЯК

Показатель	Пациенты с ЯК легкой степени тяжести (n = 44)	Пациенты с ЯК средней степени тяжести (n = 26)	Пациенты с ЯК тяжелой степени тяжести (n = 10)	p
Возраст, количество лет	47,68±10,98	54,15±9,93	51,9±9,17	0,202
Пол	21 – лица мужского пола (48%); 23 – лица женского пола (52%)	9 – лица мужского пола (42%); 15 – лица женского пола (58%)	5 – лица мужского пола (50%); 5 – лица женского пола (50%)	0,121
Рост, м	1,71±0,08	1,69±0,08	1,72±0,09	0,856
Вес, кг	72,66±14,96	67,75±14,96	74,8±14,07	0,970
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,6±4,03	23,7±4,3	25,1±3,2	0,773

Примечание: показатели в таблице представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение, пол – количество пациентов (представлен в абсолютных значениях и процентах (%)), p – статистическая значимость различий при сравнении исследуемых групп

В сформированной выборке пациентов преобладали лица женского пола (56%, n = 45), доля мужчин составила – 44% (n = 35).

При оценке клинических симптомов у пациентов с ЯК и СД 2 типа частота диарейного синдрома соответствовала степени тяжести ЯК (в соответствии индексу Мейо), наличие слабости отмечали 38,8% (n = 31) пациентов, снижение переносимости физической активности 33,8% (n = 27), (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка клинических проявлений у пациентов с ЯК и СД 2 типа, включенных в исследование по данным периода последней атаки

Признак	ЯК легкой степени тяжести+СД 2 типа (n = 44)		ЯК средней степени тяжести+СД 2 типа (n = 26)		ЯК тяжелой степени тяжести+СД 2 типа (n = 10)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Оценка частоты диарейного синдрома/сутки						
3 – 5	43	98	8	31	0	0
6 – 9	1	2	18	69	3	30
10 и более	0	0	0	0	7	70
Наличие слабости						
	6	14	15	58	10	100
Снижение переносимости физической активности						
	5	11	13	50	9	90

Примечание: количественные данные указаны в виде абсолютных значений

Характеристика лабораторных и инструментальных показателей исследуемой группы представлена в таблицах 4, 5.

Таблица 4 – Характеристика лабораторных параметров исследований у пациентов, включенных в исследование в момент последней атаки ЯК

Показатель	Пациенты с ЯК и СД 2 типа (n = 80)	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	113 [100,5; 125,5]	120 – 140 (для женщин); 130 – 160 (для мужчин)
Эритроциты, $10^{12}$ г/л	3,9 [3,7; 4,2]	3,8 – 5,1 (для женщин); 4,3 – 5,7 (для мужчин)
Лейкоциты, $10^9$ г/л	8,7 [5,7; 11,3]	4 – 9
Тромбоциты, тыс/мкл	199,5 [195,5; 251,5]	180 – 320
СОЭ, мм/ч	26 [21,5; 32,5]	0 – 15 (для женщин); 0 – 10 (для мужчин)
Глюкоза, ммоль/л	6,55 [5,6; 7,6]	4,1 – 5,9
Гликированный гемоглобин (HbA1C), %	6,1 [5,9; 7,3]	<6

Продолжение таблицы 4

Показатель	Пациенты с ЯК и СД 2 типа (n = 80)	Референсные значения
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 [4,9; 5,7]	3,6 – 5,5
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [1,9; 3,2]	2,25 – 3,5
СРБ, мг/л	11,1 [7,5; 18,5]	0 – 5
Фекальный кальпротектин, мкг/г (определялся только при первичной верификации диагноза)	87 [78,5; 98,5]	<50

Примечание: количественные данные указаны в виде медианы и межквартильного размаха

Таблица 5 – Характеристика состояния слизистой оболочки кишечника по результатам колоноскопии у пациентов, включенных в исследование по данным последней атаки ЯК

Выраженность эндоскопической активности	ЯК легкой степени тяжести+СД 2 типа (n = 44)		ЯК средней степени тяжести+СД 2 типа (n = 26)		ЯК тяжелой степени тяжести+СД 2 типа (n = 10)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Минимальная активность	44	100	0	0	0	0
Умеренная активность	0	0	26	100	0	0
Выраженная активность	0	0	0	0	10	100

Примечание: количественные данные указаны в виде абсолютных значений

Пациенты в соответствии степени тяжести ЯК (легкая степень – 1 – я линия назначений (n = 44), средняя степень – 2 – я линия (n = 26), тяжелая степень – 3 – я линия (n = 10)) получали следующую терапию:

✓ 1-я линия (месалазин в дозе 2 – 4 г/сутки в клизмах при левостороннем/тотальном колите, 1 г/сутки – при проктите. При неэффективности ректальных форм целесообразно добавление ректальной пены будесонида (2 мг/сутки));

✓ 2-я линия (месалазин в дозе 4 г/сутки в комбинации с месалазином в клизмах (2 – 4 г/сутки), ректальные формы глюкокортикостероидов (9 мг/сутки) в сочетании с азатиоприном (2 мг/кг/сутки));

✓ 3-я линия (месалазин в дозе 4 - 5 г/сутки в комбинации с месалазином в клизмах (2 – 4 г/сутки), ректальные формы глюкокортикостероидов (1 мг/кг/сутки),

азатиоприн (2 мг/кг/сутки) в сочетании с моноклональными антителами (инфликсимаб (5 мг/кг/сутки)/ведолизумаб (300 мг внутривенно однократно))).

С целью коррекции симптомов СД 2 типа пациенты принимали пероральные сахароснижающие средства (таблицы 6,7).

Таблица 6 – Оценка применяемой сахароснижающей терапии у пациентов, включенных в исследование

Группы сахароснижающих лекарственных препаратов	ЯК легкой степени тяжести+СД 2 типа (n = 44)		ЯК средней степени тяжести+СД 2 типа (n = 26)		ЯК тяжелой степени тяжести+СД 2 типа (n = 10)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Бигуаниды	9	20,5	5	19,3	1	10
ИДПП – 4	11	25	7	26,9	2	20
Препараты сульфонилмочевины	4	9,1	0	0	1	10
Бигуаниды + ИДПП – 4	18	40,9	14	53,8	6	60
Бигуаниды + препараты сульфонилмочевины	2	4,5	0	0	0	0

Примечание: количественные данные указаны в виде абсолютных значений

Таблица 7 – Оценка достижения целевых показателей гликемического профиля у пациентов, регулярно принимающих сахароснижающую терапию

Степень достижения целевого значения HbA1C в результате приема препаратов	ЯК легкой степени тяжести+СД 2 типа (n = 44)		ЯК средней степени тяжести+СД 2 типа (n = 26)		ЯК тяжелой степени тяжести+СД 2 типа (n = 10)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Достигнуты целевые значения	30	68,2	20	76,9	6	60
Не достигнуты целевые значения	14	31,8	6	23,1	4	40

Примечание: количественные данные указаны в виде абсолютных значений

Среди исследуемых групп пациентов было выявлено, что у 30% пациентов не были достигнуты целевые значения гликемического профиля, несмотря на регулярный прием сахароснижающих препаратов что может быть ассоциировано с увеличенным значением бактерий, которые участвуют в повышенной экспрессии GLUT-4, участвующей в прогрессировании инсулинорезистентности, а также в нарушении процесса ферментирования сложных углеводов [128].

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Общеклинические методы исследования

Общеклинические методы включали в себя изучение жалоб пациента, результатов физикального исследования, антропометрических показателей в результате анализа амбулаторных карт пациентов. При оценке данных лабораторных исследований обращали внимание на результаты показателей общего анализа крови, содержания СОЭ, биохимического анализа крови ((СРБ), глюкоза, HbA1C, ОХ, ЛПНП) в период последней атаки ЯК, в период клинической ремиссии. При изучении заключений проведенных инструментальных методов исследования проводился анализ состояния слизистой оболочки кишечника по результатам проведенной колоноскопии в период с 2020 по 2023 год.

Для определения родо – видового биоразнообразия кишечной микробиоты использовался метод 16S рРНК секвенирования. *Техническое оснащение:* аппарат Ion Personal Genome Machine (PGM) System (Калифорния, США).

### 2.2.2. Оценка степени тяжести язвенного колита и сахарного диабета второго типа

В настоящей работе для оценки тяжести последней атаки язвенного колита был использован индекс Мейо, который основан на определении частоты стула (0 баллов – обычная, 1 балл – больше обычной на 1 – 2 раза, 2 балла – больше обычной на 3 – 4 раза, 3 балла – больше обычной на 5 раз и более), наличие примеси крови в стуле (0 баллов – нет, 1 балл – прожилки, 2 балла – видимая кровь, 3 балла – преимущественно кровь), состояние слизистой оболочки кишечника по результатам колоноскопии (0 баллов – норма, 1 балл – 1 балл по эндоскопической шкале Schroeder (легкая гиперемия, контактная ранимость слизистой оболочки), 2 балла – 2 балла по эндоскопической шкале Schroeder (выраженная гиперемия, умеренная ранимость, эрозии, отсутствие сосудистого рисунка), 3 балла – 3 балла



по эндоскопической шкале Schroeder (спонтанная ранимость, многочисленные изъязвления)), общая оценка состояния пациента (0 баллов – норма, 1 балл – удовлетворительное, 2 балла – средней степени тяжести, 3 балла – тяжелое) [75].

Интерпретация и представление результатов:

- 0 – 2 баллов: ремиссия;
- 3 – 5 баллов: атака легкой степени тяжести;
- 6 – 9 баллов: атака средней степени тяжести;
- 10 – 12 баллов: атака тяжелой степени тяжести.

Для оценки достижения целевых значений показателей гликемии у пациентов с СД 2 типа был использован анализ уровня гликированного гемоглобина (HbA1C), отражающего среднее содержание глюкозы в крови за последние 3 месяца. Интерпретация и представление результатов: менее 6% – нормальный уровень, 6 – 6,5 % - вероятное развитие нарушения толерантности к глюкозе (повышенный риск развития СД 2 типа), более 6,5% – диагностический критерий развития СД 2 типа.

### 2.2.3. Оценка качества жизни исследуемых групп

Для оценки качества жизни исследуемых пациентов был использован опросник European Quality of Life Questionnaire (EQ – 5d, включающий определение подвижности, повседневной активности, помощь в самообслуживании, наличие болевого синдрома, признаков тревожно – депрессивного синдрома [50]. Определение каждого домена оценивается от 1 до 100 баллов (таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика оцениваемых признаков по опроснику EQ – 5 d

Оцениваемый признак	Характеристики признака
Подвижность	Я не испытываю трудностей при ходьбе; Испытываю некоторые трудности при ходьбе; Пациент не может передвигаться самостоятельно (прикован к постели).

Продолжение таблицы 8

Оцениваемый признак	Характеристики признака
Уход за собой	Я не испытываю трудностей в уходе за собой; Испытываю некоторые трудности в уходе за собой (трудности с одеванием/мытьем); Я не в состоянии ухаживать за собой самостоятельно.
Повседневная активность	Я не испытываю трудностей в повседневной активности; Испытываю некоторые трудности в повседневной активности; Я не могу заниматься своей привычной повседневной деятельностью.
Тревога/депрессия	Я не испытываю тревоги/депрессии; Испытываю умеренную тревогу/депрессию; Испытываю сильную тревогу/депрессию.
Боль/дискомфорт	Я не испытываю боли/дискомфорта; Испытываю умеренную боль/дискомфорт; Испытываю сильную боль/дискомфорт.

*Интерпретация и представление результатов:* пациент по шкале с делениями от 0 до 100 для оценки признаков определял выраженность симптомов, где 0 соответствует максимально возможному дискомфорту в отношении симптомов заболевания, а 100 – полному отсутствию жалоб по данным показателям. Пациента просят оценить вышеперечисленные симптомы соответствующей цифрой.

#### 2.2.4. Оценка показателей лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов

В результате оценки данных амбулаторных карт пациентов был проведен анализ показателей общего анализа крови (гемоглобин (Hb), эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также биохимического анализа крови (общий холестерин (ОХ), глюкоза, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), гликированный гемоглобин (HbA1C), С – реактивный белок (СРБ)) в период ремиссии симптомов ЯК.

Для определения состояния слизистой оболочки кишечника, характера сосудистого рисунка, наличия/отсутствия язвенных дефектов использовались

данные заключений, полученных в результате проведенной колоноскопии при анализе амбулаторных медицинских карт пациентов.

#### 2.2.5. Специальные методы исследования

Определение биомаркеров кишечной микробиоты проводилось с помощью генетического секвенирования (16S рРНК) кала в лаборатории ООО «Сербалаб», г. Санкт – Петербург: лицензия на осуществление медицинской деятельности, в том числе проведение генетических исследований № ЛО-78-01-007244 от 17 октября 2016 года.

Предварительно биоматериал (кал) был собран в стерильную пробирку с транспортной средой с соблюдением условий хранения и транспортировки (на момент сбора материала пациенты не принимали антибактериальные, пробиотические препараты). Тотальную ДНК выделяли из образцов кала и сыворотки, подвергнутых гомогенизации в лизирующем растворе. Гомогенизация проводилась вместе с шариками, с последующей экстракцией ДНК методом сорбентной колонки (Qiagen, Germantown, MD, USA) в соответствии с рекомендациями производителя. Библиотеки для секвенирования 16S ДНК готовили в соответствии с протоколом Illumina по подготовке 16S метагеномных библиотек для секвенирования (Part 15044223 Rev. B).

Наборы реагентов были приобретены у компании Illumina (Illumina, San Diego, CA, USA). Для амплификации целевого фрагмента гена 16S рРНК с помощью рекомендованных праймеров для области V3-V4 использовали 5 нг общей ДНК на образец.

Проводили 25 циклов ПЦР с использованием смеси KAPA HiFi HotStart ReadyMix (2×) (Roche Diagnostics, Цуг, Швейцария). Далее для запуска секвенирования на платформе BGI использовался набор для конверсии библиотек Illumina MGIEasy Universal Library Conversion Kit (App-A).

После проведения генетического секвенирования произведена биоинформатическая обработка базы данных 16S ДНК с помощью биоинформатического пайплана, реализованного на языках программирования R v.3.6 и Python3 [97]. На первом этапе обработки последовательности праймеров обрезались для парных прочтений, а прочтения, не содержащие последовательности праймеров удалялись.

Затем производилось удаление прочтений с плохим качеством (phred score не менее 10) и коротких прочтений (не менее 200 п.н.) и обрабатывали полученные данные с помощью конвейера DADA2 для выявления точных вариантов последовательностей [141]. После определения точных вариантов последовательностей прямые и обратные прочтения конкатенировали, а полученные последовательности использовали для таксономической классификации по методу Naïve Bayes с использованием референсной базы данных SILVA v138 [134; 151].

Идентификация видов бактерий проводилась с помощью алгоритма точного совпадения в DADA2 по предварительно обработанным соответствующим образом последовательностям SILVA v138 с использованием пользовательских скриптов. Определение метаболического потенциала микробного сообщества у исследуемых групп пациентов в рамках данного исследования не проводилось.

Так как ранее при анализе литературных данных были определены представители бактерий, изменение численности которых наиболее часто ассоциировалось с развитием ЯК и СД 2 типа [42; 59; 90; 106; 148; 31], то в нашем исследовании при изучении родо – видового биоразнообразия кишечной микробиоты внимание было сосредоточено на следующих представителях: представителях нормобиоты (*Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*), бутират – производителей (*Roseburia spp.*, *Faecalibacterium spp.*), патогенных и условно – патогенных бактериях (*Escherichia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Clostridium spp.*, *Streptococcus spp.*), бактериях, участвующих в углеводном и липидном обменах (*Blautia spp.*, *Dorea spp.*,

*Akkermansia spp.*, *Holdemanella spp.*, *Catenibacterium spp.*), сульфатредуцентах и метанпродуцентах (*Bilophila spp.*, *Desulfovibrio spp.*, *Methanobrevibacter spp.*).

Перечень предполагаемых биомаркеров кишечной микробиоты, потенциально влияющих на развитие симптомов ЯК и СД 2 типа, изучаемый в данной работе представлен в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика изучаемого состава микробиоты в исследуемой группе

Род бактерий	Референсные значения, %
Биомаркеры, потенциально влияющие на развитие воспаления (представители сульфат – редуцирующих, метан – продуцирующих групп)	
<i>Bilophila</i>	0,05 – 0,36
<i>Desulfovibrio</i>	0,0001 – 0,02
<i>Methanobrevibacter</i>	0,0001 – 0,005
Биомаркеры, потенциально влияющие на тяжесть течения заболевания	
<i>Clostridium</i>	0 – 0,02
<i>Escherichia/Shigella</i>	0,02 – 0,47
<i>Klebsiella</i>	0,0001 – 0,01
<i>Haemophilus</i>	0,0001 – 0,07
<i>Enterobacter</i>	0,0001 – 0,01
<i>Streptococcus</i>	0,08 – 0,55
<i>Coprobacter</i>	0,0001 – 0,01
<i>Enterococcus</i>	0,0001 – 0,01
<i>Bifidobacterium</i>	0,12 – 2,58
<i>Lactobacillus</i>	0,0001 – 0,01
<i>Bacteroides</i>	8,18 – 24,29
<i>Anaerostipes</i>	0,02 – 0,12
<i>Phascolactobacterium</i>	0,0001 – 2,47
<i>Roseburia</i>	0,24 – 1,18
<i>Faecalibacterium</i>	4,0 – 8,9
Биомаркеры, участвующие в углеводной и липидном обменах	
<i>Akkermansia</i>	0,0001 – 3,0
<i>Holdemanella</i>	0 – 0,3
<i>Blautia</i>	0,25 – 1,06
<i>Dorea</i>	0,10 – 0,40
<i>Prevotella</i>	0,0001 – 3,35
<i>Alistipes</i>	1,05 – 4,44
<i>Collinsella</i>	0,05 – 0,5
<i>Lachnospira</i>	0,45 – 2,04
<i>Agathobacter</i>	0,25 – 2,14

На основании результатов лабораторно – инструментальной диагностики (ОАК, биохимического анализа крови, 16S рНК секвенирования, колоноскопии), анализа клинической картины, с использованием регрессионных уравнений была получена модель прогнозирования тяжести вероятного обострения ЯК на фоне СД

2 типа в зависимости от динамики выраженности частоты диарейного синдрома с использованием количественного значения представителей кишечной микробиоты, что способствовало дифференцированному подходу в назначении линий терапии при ЯК на фоне СД 2 типа.

### 2.3. Методы статистической обработки и анализа результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS Statistica 12.6, Microsoft Excel 2017.

Для проведения статистического анализа полученные данные по исследуемой группе были сформированы в единую базу данных, которая содержала все показатели в виде абсолютных значений. Все данные были сопоставимы, а также соответствовали критериям достоверности.

Для расчета индекса биоразнообразия Шеннона на вход пакета "vegan" языка программирования R была подана матрица, содержащая общее количество вариантов последовательности ампликонов (ASV) на родовом уровне для каждого образца. Для проведения сравнения индексов биоразнообразия использовались U-теста Манна-Уитни (для парных сравнений). Для выявления особых таксонов для каждой группы был проведен частичный дискриминантный анализ по методу наименьших квадратов (sPLS-DA) с помощью программы "multiomics" (пакет программ mixOmics) на языке программирования R. В данном случае дискриминантный анализ выборок проводился с целью выявления параметров, максимально увеличивающих различия между сравниваемыми группами [132].

Визуализацию данных осуществляли с помощью пакета ggplot2 в среде R [154]. Сравнение между представителями родового состава кишечной микробиоты проводили с помощью теста Вилкаксона с поправкой Хольма-Бонферонни. Различия между исследуемыми группами достоверно значимыми считали при  $p < 0,05$ .

Количественные данные исследуемых биомаркеров кишечной микробиоты представлены в качестве медианы (Me), а также межквартильного размаха (значения нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3)). Также данный метод оценки применялся при сравнении лабораторных показателей (результатов общего и биохимического анализов крови) в исследуемой группе пациентов относительно целевых показателей.

При сравнении данных в трех исследуемых группах был использован критерий Краскела – Уоллиса с поправкой Бонферрони.

Данные методы статистики с использованием математических критериев проводят проверку о наличии/отсутствии различий между исследуемыми показателями. Величина  $p$  определяет уровень статистической значимости различий, диапазон значений которого от 0 до 1 (0 – абсолютные различия признака, 1 – отсутствие различий). Критическим уровнем  $p$  считают значение  $<0,05$ . При таком значении вероятность статистически значимых различий составляет 95%.

При определении зависимости между изучаемыми переменными был использован корреляционный анализ с расчётом коэффициента корреляции Спирмена. Интерпретация силы корреляционной связи проводилась в соответствии шкале Чеддока: сильная – при значении коэффициента корреляции ( $r$ )  $\geq 0,7$ , средняя – при  $r$  от 0,5 до 0,7, слабая – при  $r$  от 0,3 до 0,5, очень слабой – при  $r$  от 0,3 до 0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

При анализе данных амбулаторных карт 80 пациентов с ЯК и СД 2 типа для определения степени тяжести основного заболевания (во время последней атаки ЯК) был использован индекс Мейо, распределение по которому представлено на рисунке 3.

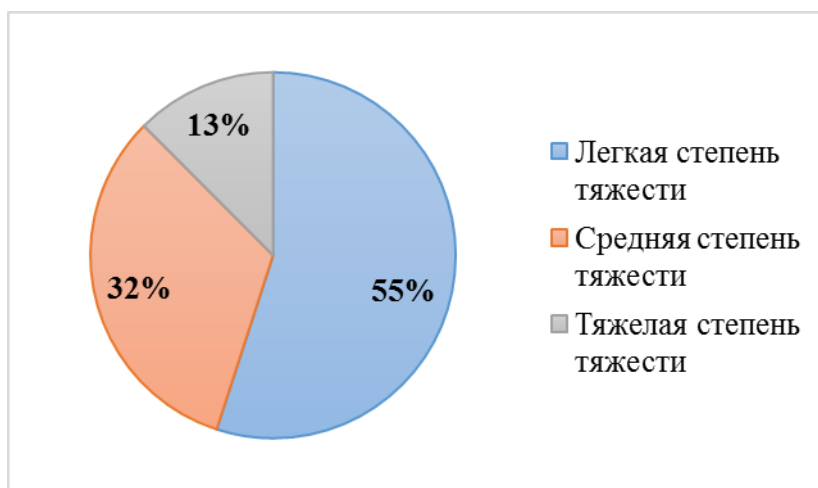


Рисунок 3 – Распределение пациентов с ЯК и СД 2 типа по степени тяжести основного заболевания

При анализе симптомов, влияющих на степень тяжести развития последней атаки ЯК, было выявлено, что диарейный синдром наблюдался у 100% (n = 80) пациентов, анемический синдром в 48,8% (n = 39) случаев. Наличие внекишечных проявлений отмечали 65% пациентов (n = 52).

При оценке диарейного синдрома было выявлено, что у 63,8% (n = 51) выраженность симптомов составила 3 – 5 раз/сутки, у 27,5% (n = 22) – 6 – 9 раз/сутки, у 8,7% (n = 7) – 10 и более раз/сутки (рисунок 4).



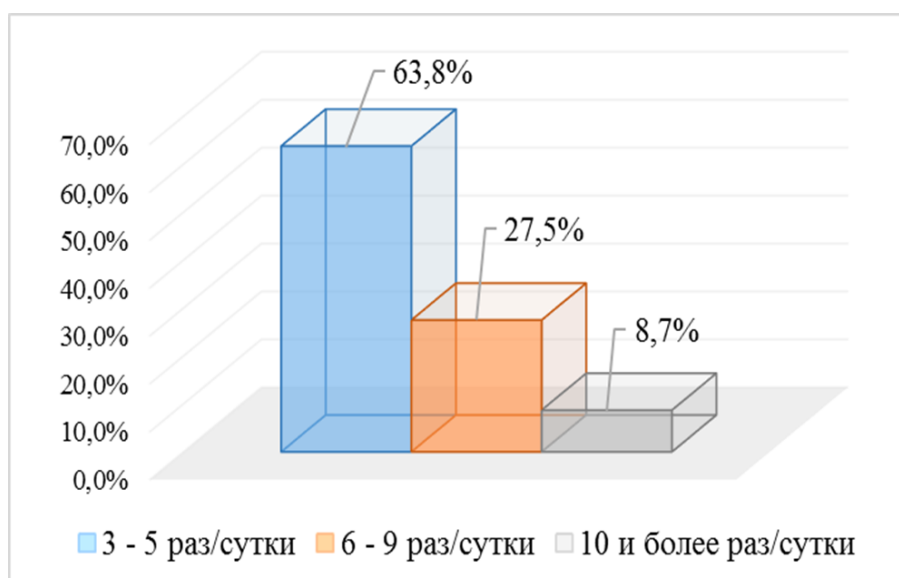


Рисунок 4 – Оценка выраженности диарейного синдрома у исследуемой группы пациентов

По оси X отражена частота диарейного синдрома/сутки, по оси Y – количество лиц (%) исследуемой группы.

При оценке эндоскопической активности (по результатам заключений колоноскопии) с использованием индекса Schroeder, было выявлено, что у 67,5% (n = 54) отмечалась минимальная активность, у 25% (n = 20) – умеренная активность, у 7,5% (n = 6) – выраженная активность (рисунок 5).



Рисунок 5 – Оценка эндоскопической активности с использованием индекса Schroeder у исследуемой группы пациентов

По оси X отражена эндоскопическая активность, по оси Y – количество лиц (%) исследуемой группы.

При оценке локализации поражения толстого кишечника, было выявлено, что у 55% (n = 44) отмечались признаки проктита, у 35% (n = 28) – левостороннего колита, у 10% (n = 8) – тотального колита (рисунок 6).

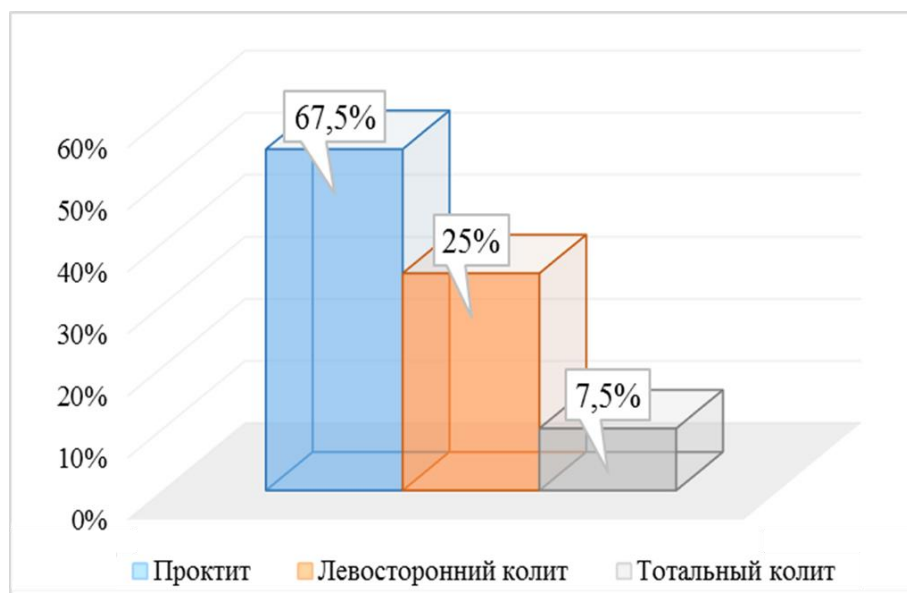


Рисунок 6 – Оценка локализации поражения толстого кишечника у исследуемой группы пациентов

По оси X отражена локализация поражения толстого кишечника, по оси Y – количество лиц (%) исследуемой группы.

При оценке качества жизни с использованием опросника EQ – 5d выявлено, что помощь в самообслуживании отмечалась в 2,5% случаев (n = 2), снижение повседневной физической активности – 17,5% респондентов (n = 14), болевой синдром различной степени интенсивности в 45% случаев (n = 36), тревожно – депрессивные состояния – 80% (n = 64), (рисунок 7).

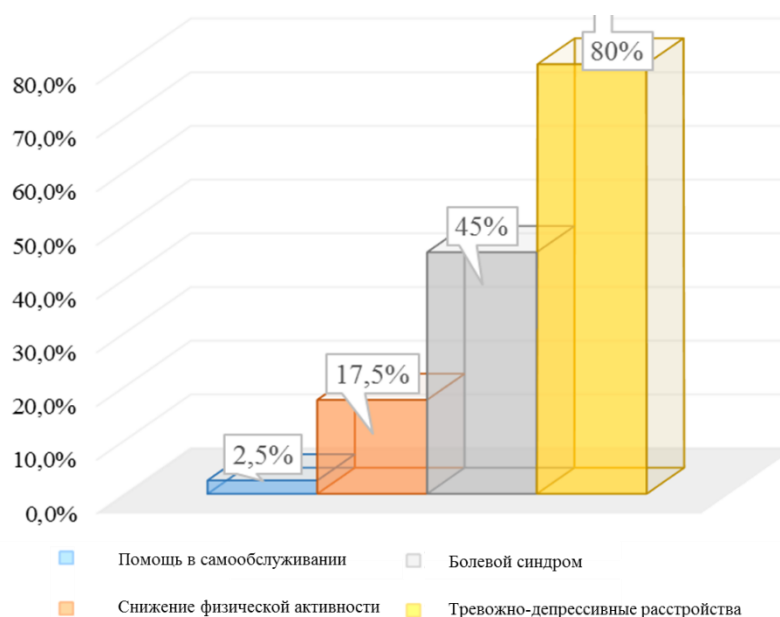


Рисунок 7 – Оценка качества жизни у исследуемой группы пациентов

По оси X отражен оцениваемый признак по опроснику EQ – 5D, по оси Y – количество лиц (%) исследуемой группы.

Среди лабораторных показателей наибольшую значимость имели: СРБ, СОЭ, гемоглобин (Hb), уровень лейкоцитов, а также HbA1C (использовались данные из амбулаторных медицинских карт в период достижения клинической ремиссии, после купирования симптомов атаки ЯК).

При анализе уровня СРБ у пациентов с ЯК и СД 2 типа медиана признака  $Me = 11,1$  мг/л [IQR 7,1;18,2], при референсном значении (0 – 5 мг/л). Минимальное значение СРБ – 4 мг/л, максимальное – 38 мг/л. У 87,5% пациентов ( $n = 70$ ) отмечалось увеличенное значение показателя, у 12,5% ( $n = 10$ ) – нормальный уровень. Среди пациентов с ЯК легкой степени тяжести и СД 2 типа медиана значений СРБ составила  $Me = 7,8$  мг/л [IQR 5,3; 9,3], при ЯК средней степени тяжести и СД 2 типа  $Me = 16$  мг/л [IQR 14,3; 20,5], при ЯК тяжелой степени тяжести и СД 2 типа  $Me = 29,4$  мг/л [27,3; 35,3], что в каждой подгруппе превышало уровень референсных значений. При попарном сравнении исследуемых показателей в данных группах статистически значимых различий получено не было ( $p > 0,05$ ), (рисунок 8).

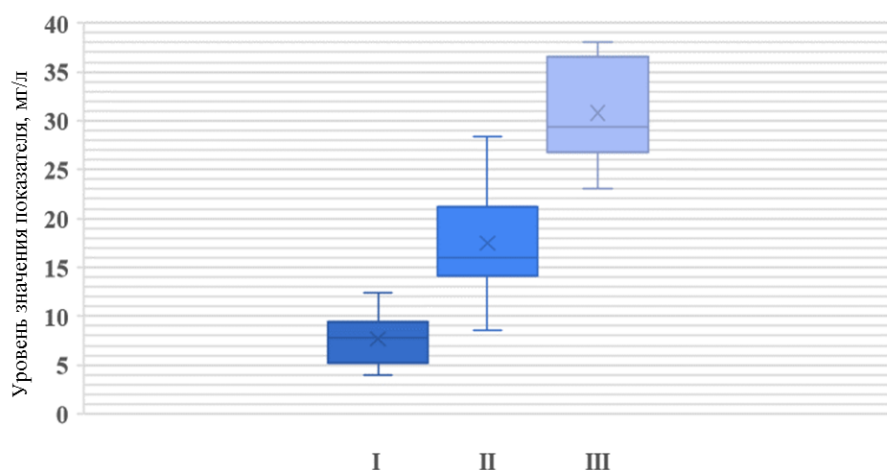


Рисунок 8 – Оценка уровня СРБ у пациентов с ЯК и СД 2 типа

По оси X отражены исследуемые группы лиц по степени тяжести ЯК, по оси Y – уровень значения показателя (мг/л).

Примечание: I – легкая степень тяжести, II – средняя степень тяжести, III – тяжелая степень тяжести. Границы прямоугольников – 25, 75 перцентили (нижний и верхний квартили), горизонтальная ось внутри которых отражает значение медианы (Me). От них в стороны отходят графические обозначения («усы»), показывающие минимальные и максимальные значения данного показателя.

При анализе уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) в исследуемой группе пациентов была установлена медиана признака Me = 6,1 % [IQR 5,9; 7,3], при референсном значении (<6,0%). Минимальное значение HbA1C – 4,3%, максимальное – 8,6%. Среди пациентов с ЯК легкой степени тяжести и СД 2 типа медиана значений HbA1C составила Me = 6,3 % [IQR 6,1; 7,8], при ЯК средней степени тяжести и СД 2 типа Me = 6,1% [IQR 5,8; 6,6], при ЯК тяжелой степени тяжести и СД 2 типа Me = 6,1 % [5,9; 6,6]. При попарном сравнении исследуемых показателей в данных группах статистически значимых различий получено не было ( $p > 0,05$ ) (рисунок 9).

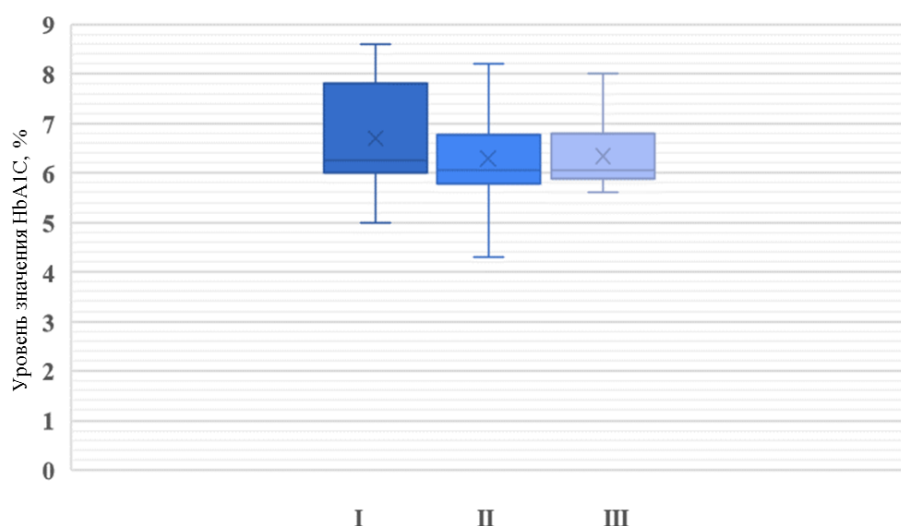


Рисунок 9 – Оценка уровня HbA1C у пациентов с ЯК и СД 2 типа

По оси X отражены исследуемые группы лиц по степени тяжести ЯК, по оси Y – уровень значения показателя (%).

Примечание: I – легкая степень тяжести, II – средняя степень тяжести, III – тяжелая степень тяжести. Границы прямоугольников – 25, 75 перцентили (нижний и верхний квартили), горизонтальная ось внутри которых отражает значение медианы (Me). От них в стороны отходят графические обозначения («усы»), показывающие минимальные и максимальные значения данного показателя.

При анализе уровня скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в исследуемой группе пациентов была установлена медиана признака  $Me = 26$  мм/ч [IQR 21,5; 32,5], что превышает уровень нормальных значений как для женщин, так и для мужчин (<15 мм/ч, <10 мм/ч соответственно). Среди пациентов с ЯК легкой степени тяжести и СД 2 типа медиана значений СОЭ составила  $Me = 21$  мм/ч [IQR 18,5; 25,5], при ЯК средней степени тяжести и СД 2 типа  $Me = 30,5$  мм/ч [IQR 28,5; 33,5], при ЯК тяжелой степени тяжести и СД 2 типа  $Me = 39,5$  мм/ч [38,5; 42,5]. В группе пациентов с ЯК различной степени тяжести и СД 2 типа медиана исследуемого признака превышала значения референсных показателей. При попарном сравнении исследуемых показателей в данных группах медианы признака статистически значимо различались среди пациентов с легкой и средней степенью тяжести ЯК ( $p = 0,004$ ), а также среди пациентов с легкой и тяжелой степенью тяжести ЯК ( $p = 0,001$ ), (рисунок 10).

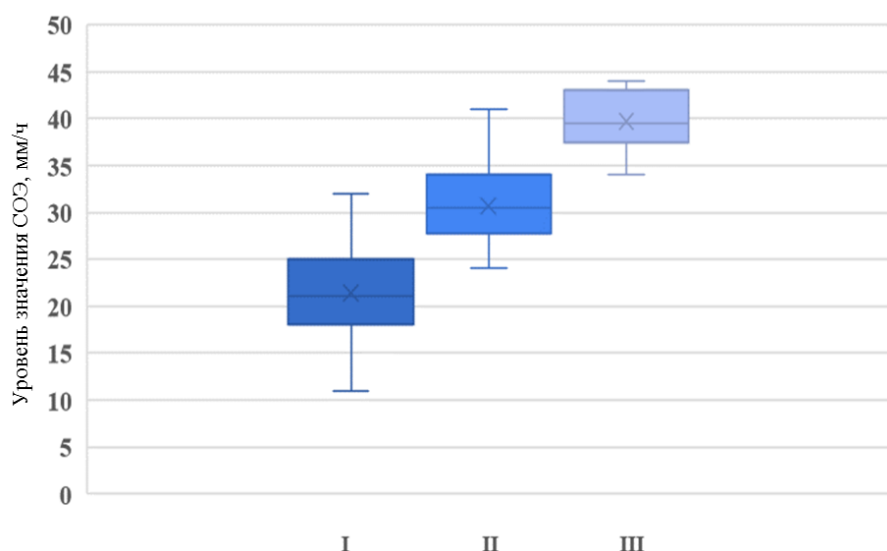


Рисунок 10 – Оценка уровня СОЭ у пациентов с ЯК и СД 2 типа

По оси X отражены исследуемые группы лиц по степени тяжести ЯК, по оси Y – уровень значения показателя (мм/ч).

Примечание: I – легкая степень тяжести, II – средняя степень тяжести, III – тяжелая степень тяжести. Границы прямоугольников – 25, 75 перцентили (нижний и верхний квартили), горизонтальная ось внутри которых отражает значение медианы (Me). От них в стороны отходят графические обозначения («усы»), показывающие минимальные и максимальные значения данного показателя.

При анализе уровня лейкоцитов у пациентов с ЯК и СД 2 типа медиана признака  $Me = 8,7 \cdot 10^9$  г/л [IQR 5,7; 11,3], при референсном значении ( $4 - 9 \cdot 10^9$  г/л). Минимальное значение уровня лейкоцитов –  $2,3 \cdot 10^9$  г/л, максимальное –  $22,2 \cdot 10^9$  г/л. Среди пациентов с ЯК легкой степени тяжести и СД 2 типа медиана значений уровня лейкоцитов составила  $Me = 7,8 \cdot 10^9$  г/л [IQR 5,4; 9,6], при ЯК средней степени тяжести и СД 2 типа  $Me = 7,9 \cdot 10^9$  г/л [IQR 5,9; 11,8], при ЯК тяжелой степени тяжести и СД 2 типа  $Me = 15,5 \cdot 10^9$  г/л [12,9; 16,1], что превышает уровни нормальных значений. При попарном сравнении исследуемых показателей в данных группах медианы признака статистически значимо различались среди пациентов с легкой и тяжелой степенью тяжести ЯК ( $p = 0,054$ ), (рисунок 11).

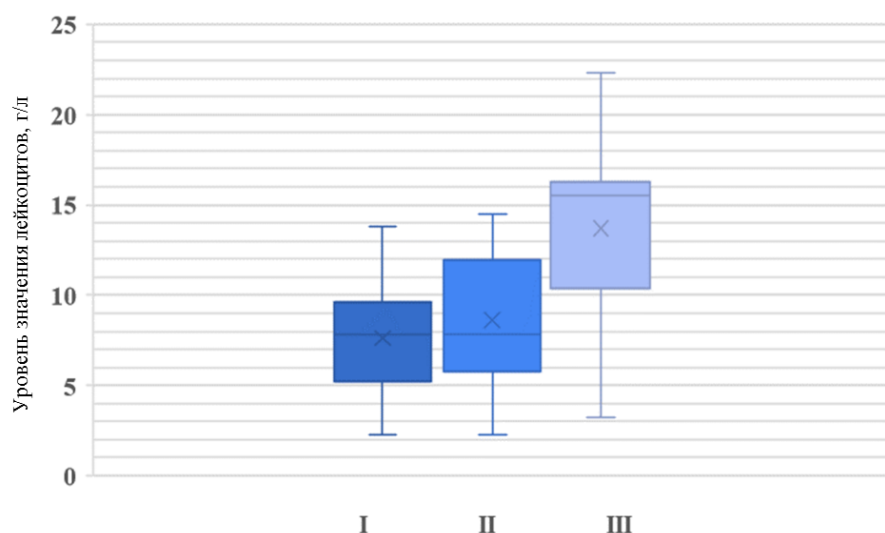


Рисунок 11 – Оценка уровня лейкоцитов у пациентов с ЯК и СД 2 типа

По оси X отражены исследуемые группы лиц по степени тяжести ЯК, по оси Y – уровень значения показателя (г/л).

Примечание: I – легкая степень тяжести, II – средняя степень тяжести, III – тяжелая степень тяжести. Границы прямоугольников – 25, 75 перцентили (нижний и верхний квартили), горизонтальная ось внутри которых отражает значение медианы (Me). От них в стороны отходят графические обозначения («усы»), показывающие минимальные и максимальные значения данного показателя.

При анализе уровня гемоглобина (Hb) у пациентов с ЯК и СД 2 типа медиана признака Me = 113 г/л [IQR 100,5; 125,5], при референсном значении (120 – 160 г/л). Минимальное значение Hb – 84 г/л, максимальное – 146 г/л. Среди пациентов с ЯК легкой степени тяжести и СД 2 типа медиана значений уровня Hb составила Me = 119 г/л [IQR 109,5; 126,5], при ЯК средней степени тяжести и СД 2 типа Me = 108 г/л [IQR 97,3; 116,8], при ЯК тяжелой степени тяжести и СД 2 типа Me = 95 г/л [95,5; 97,5], что ниже уровня нормальных значений. При попарном сравнении исследуемых показателей в данных группах медианы признака статистически значимо различались среди пациентов с легкой и тяжелой степенью тяжести ЯК ( $p = 0,0006$ ), а также среди пациентов с средней и тяжелой степенью тяжести ЯК ( $p = 0,0002$ ), (рисунок 12).

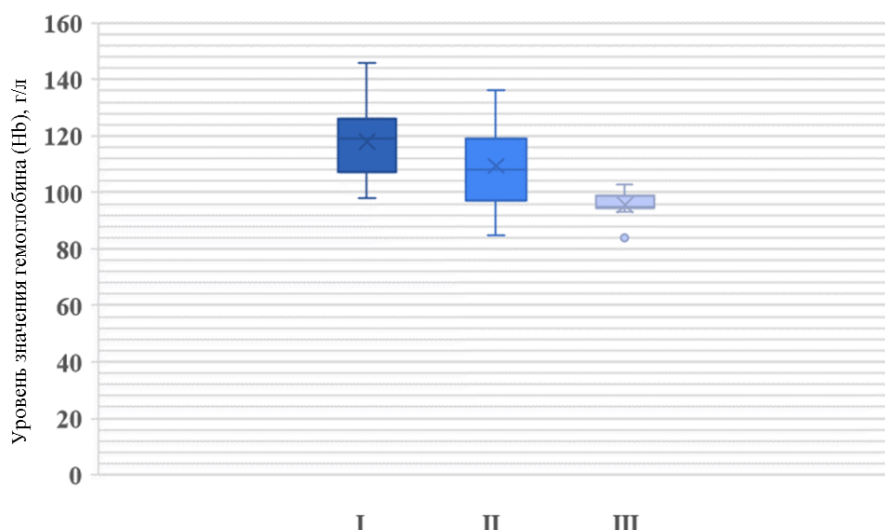


Рисунок 12 – Оценка уровня гемоглобина (Hb) у пациентов с ЯК и СД 2 типа

По оси X отражены исследуемые группы лиц по степени тяжести ЯК, по оси Y – уровень значения показателя (г/л).

Примечание: I – легкая степень тяжести, II – средняя степень тяжести, III – тяжелая степень тяжести. Границы прямоугольников – 25, 75 перцентили (нижний и верхний квартили), горизонтальная ось внутри которых отражает значение медианы (Me). От них в стороны отходят графические обозначения («усы»), показывающие минимальные и максимальные значения данного показателя.

В результате оценки лабораторных показателей в группе пациентов с ЯК и СД 2 типа после купирования симптомов атаки ЯК по данным амбулаторных карт, было выявлено достоверное увеличение значений уровня СОЭ, СРБ, численности лейкоцитов, снижение уровня Hb, влияющих на степень выраженности симптомов. Также отмечалось увеличение показателей HbA1C, что показывает отсутствие достижения индивидуальных целевых значений гликемического профиля у некоторых пациентов на фоне воспалительного процесса. По данным опросника EQ – 5d отмечали снижение качества жизни, преимущественно за счет развития тревожно – депрессивных расстройств, а также наличия болевого синдрома.



## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ИНДЕКСА ШЕННОНА И БЕТА – РАЗНООБРАЗИЯ

### 4.1. Результаты оценки индекса Шеннона и бета – разнообразия у соматически здоровых пациентов и пациентов с ЯК и СД 2 типа

В результате сравнения индекса Шеннона с использованием теста Вилкаксона не найдено статистически значимых отличий между группами ( $W = 1127,5$ ,  $p\text{-value} = 0,4452$ ). По результатам проведенного сравнения бета – разнообразия выявлены статистически значимые различия между группами (проведено тестирование с помощью пермутационного многомерного дисперсионного анализа с использованием расстояния Брея-Кертиса,  $F$ -статистика  $= 1,9336$ ,  $p\text{-value} = 0,033$ ). Получены медианы ( $Me$ ) индекса биоразнообразия (горизонтальная ось) в группах 2,25 бит/экз., 2,1 бит/экз. соответственно, границы прямоугольников отражают 25, 75 перцентили (нижний и верхний квартили). От них в стороны отходят графические обозначения – минимальные и максимальные значения (рисунок 13).

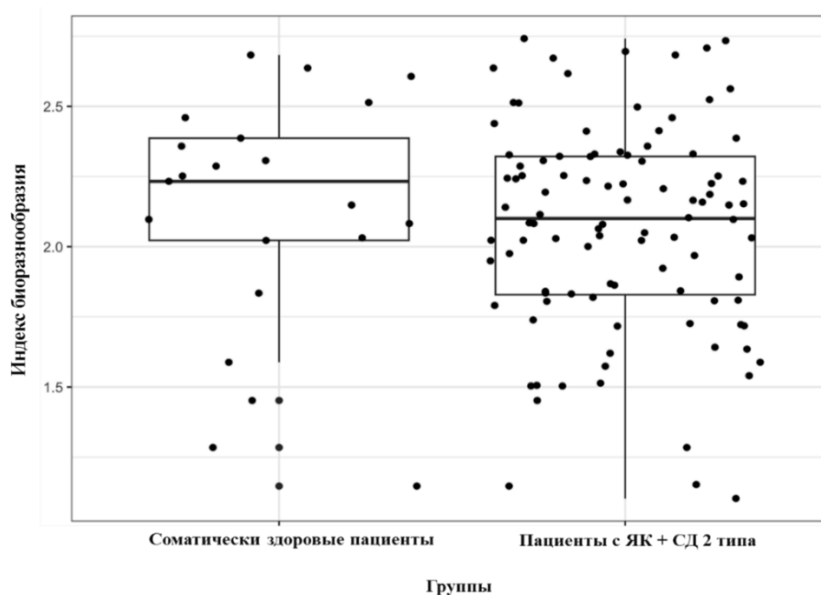


Рисунок 13 – Результаты оценки индекса биоразнообразия у исследуемых групп  
По оси X отражены исследуемые группы лиц, по оси Y – уровень значения индекса биоразнообразия.

При иерархической кластеризации в исследованных образцах микробиома наиболее часто встречающимися были типы, к компонентам которых относилось более 50% детектированных прочтений. При сравнении исследуемых показателей в данных группах медианы признака статистически значимо различались ( $p < 0,001$ ), (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты оценки преобладающих типов бактерий у пациентов, включенных в исследование

Тип бактерий	Соматически здоровые пациенты (n = 42), Me [Q1;Q3], %	Пациенты с ЯК и СД 2 типа (n = 80), Me [Q1;Q3], %
<i>Firmicutes</i>	43 [38,5;49,5]	72,5 [67,5;78,3]
<i>Bacteroidota</i>	21 [16,5;27,5]	10,7 [6,5;15,2]
<i>Actinobacteroidota</i>	9,5 [4,8;12,3]	9,8 [6,4;12,1]
<i>Fusobacteriota</i>	11,6 [8,4;15,4]	1,4 [0,5;2,7]
<i>Proteobacteria</i>	8,1 [6,2;12,1]	7,8 [7,2;8,1]
<i>Verrucomicrobiota</i>	2 [1,2;2,5]	5,4 [4,5;6,2]

Примечание: количественные данные указаны в виде медианы и межквартильного размаха.

При оценке таксонов, преобладание которых наиболее характерно для групп на уровне родов, выявлено статистически значимое повышение представителей микробиоты кишечника, участвующих в углеводном обмене, для пациентов с ЯК и СД 2 типа относительно соматически здоровых лиц (рисунок 14).

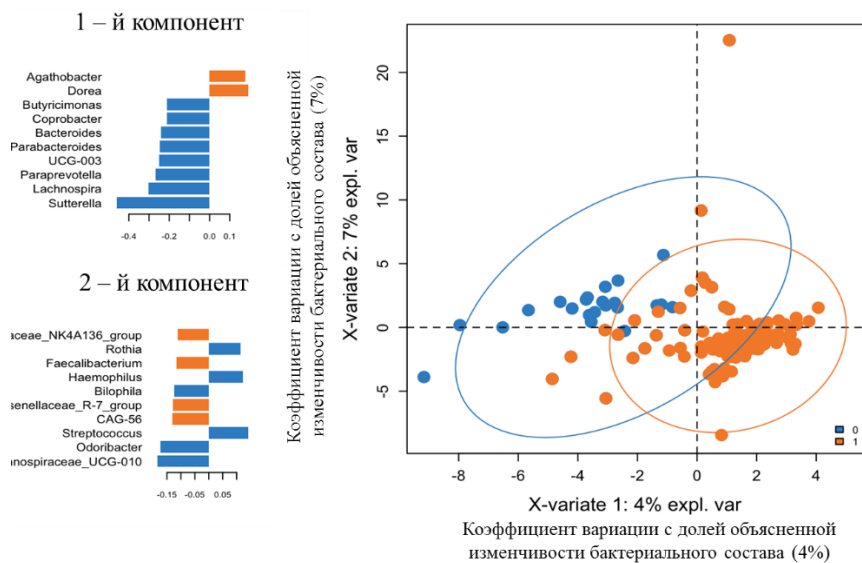


Рисунок 14 – Результаты оценки преобладающих таксонов кишечной микробиоты на уровне родов у исследуемых групп

По оси X коэффициент вариации с долей объясненной изменчивости бактериального состава (4%), по оси Y – коэффициент вариации с долей объясненной изменчивости бактериального состава (7%).

Примечание: 0 – соматически здоровые пациенты, 1 – пациенты с ЯК и СД 2 типа. Положительные значения отображают увеличение рода бактерий, отрицательные значения отображают снижение рода бактерий.

При оценке индекса Шеннона среди соматически здоровых лиц и пациентов с ЯК и СД 2 типа не выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,45$ ). По результатам проведенного сравнения бета – разнообразия были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,03$ ). Основными типами бактерий у обеих групп пациентов являлись *Firmicutes*, *Bacteroidota*, *Actinobacteroidota*, *Fusobacteriota*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobiota*. При этом, у пациентов с ЯК и СД 2 типа отмечалось увеличение представителей *Firmicutes*. При оценке преобладающих таксонов, наблюдалось увеличение численности бактерий при ЯК и СД 2 типа, участвующих в углеводном обмене (*Dorea spp.*, *Agathobacter spp.*), что отражает участие микробиоты кишечника в патогенезе воспаления и вероятного развития СД 2 типа.

#### 4.2. Оценка индекса Шеннона и бета – разнообразия у пациентов с ЯК и пациентов с ЯК и СД 2 типа

В результате сравнения индекса Шеннона с использованием теста Вилкаксона не найдено статистически значимых отличий между группами ( $W = 0,1791$ ,  $p\text{-value} = 0,1192$ ).

По результатам проведенного сравнения бета – разнообразия определены статистические различия между группами (проведено тестирование с помощью пермутационного многомерного дисперсионного анализа) с использованием расстояния Брея-Кертиса, F-статистика = 4,6404,  $p\text{-value} = 0,001$ ). Получены медианы (Me) индекса биоразнообразия (горизонтальная ось) в группах 2,23 бит/экз., 2,1 бит/экз. соответственно, границы прямоугольников отражают 25, 75

перцентили (нижний и верхний квартили). От них в стороны отходят графические обозначения – минимальные и максимальные значения, (рисунок 15).

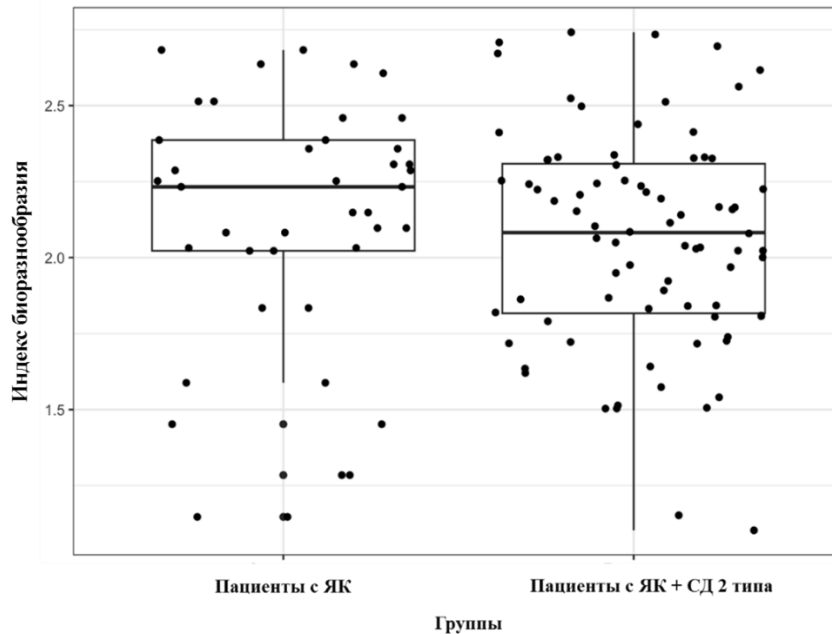


Рисунок 15 – Результаты оценки индекса биоразнообразия у исследуемых групп  
По оси X отражены исследуемые группы лиц, по оси Y – уровень значения индекса биоразнообразия.

При иерархической кластеризации в исследованных образцах микробиома наиболее часто встречающимися были типы, к компонентам которых относилось более 50% детектированных прочтений. При сравнении исследуемых показателей в данных группах медианы признака статистически значимо различались ( $p < 0,05$ ), (таблица 11).

Таблица 11 – Результаты оценки преобладающих типов бактерий у пациентов, включенных в исследование

Тип бактерий	Пациенты с ЯК (n = 40) Me [Q1;Q3], %	Пациенты с ЯК и СД 2 типа (n = 80) Me [Q1;Q3], %
<i>Firmicutes</i>	64,7 [59,3;71,2]	72,5 [67,5;78,5]
<i>Bacteroidota</i>	19 [15,5;22,5]	10,7 [6,5;15,5]
<i>Actinobacteroidota</i>	14,7 [11,2;18,1]	9,8 [6,4;12,2]
<i>Fusobacteriota</i>	4,3 [2,4;7,8]	1,4 [0,5;2,7]
<i>Proteobacteria</i>	10,9 [8,2;12,6]	7,8 [7,2;8,1]
<i>Verrucomicrobiota</i>	3,8 [3,2;4,8]	5,4 [4,5;6,2]

Примечание: количественные данные указаны в виде медианы и межквартильного размаха.

При оценке таксонов, преобладающих для каждой исследуемой группы на уровне родов, выявлено статистически значимое увеличение микроорганизмов, ассоциированных с воспалительным процессом, снижение численности бактерий, участвующих в метаболизме углеводов, для пациентов с ЯК относительно пациентов с ЯК и СД 2 типа (рисунок 16).

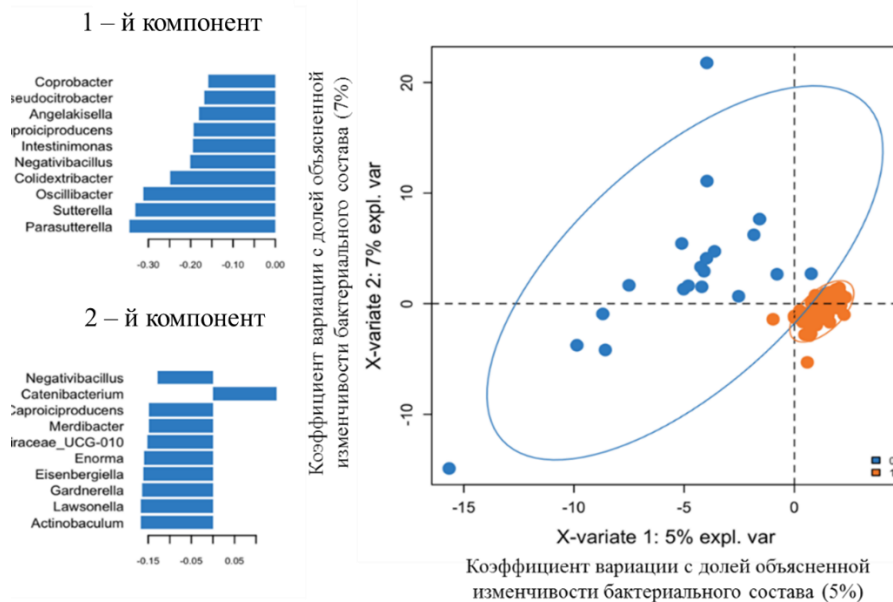


Рисунок 16 – Результаты оценки преобладающих таксонов кишечной микробиоты на уровне родов у исследуемых групп

По оси X коэффициент вариации с долей объясненной изменчивости бактериального состава (5%), по оси Y – коэффициент вариации с долей объясненной изменчивости бактериального состава (7%).

Примечание: 0 – пациенты с ЯК, 1 – пациенты с ЯК и СД 2 типа. Положительные значения отображают увеличение рода бактерий, отрицательные значения отображают снижение рода бактерий.

При оценке индекса Шеннона среди пациентов с ЯК и пациентов с ЯК и СД 2 типа статистически значимых изменений выявлено не было ( $p = 0,12$ ). По результатам проведенного сравнения бета – разнообразия были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,001$ ). Основными типами бактерий у обеих групп пациентов являлись *Firmicutes*, *Bacteroidota*, *Actinobacteroidota*, *Proteobacteria*. При этом, у пациентов с ЯК и СД 2 типа отмечалось увеличение представителей типа *Firmicutes*. Выявлено достоверно значимое повышение представителей микробиоты кишечника, участвующих в воспалительном процессе, снижение численности бактерий, участвующих в метаболизме углеводов

(*Catenibacterium spp.*), для пациентов с ЯК относительно пациентов с ЯК и СД 2 типа. Это свидетельствует о роли кишечной микробиоты в развитии воспаления как у лиц с ЯК, так и у лиц с ЯК и СД 2 типа.

#### 4.3. Оценка индекса Шеннона и бета – разнообразия у пациентов с ЯК и СД 2 типа в зависимости от степени тяжести ЯК

В результате сравнения индекса Шеннона с использованием теста Вилкоксона не найдено статистически значимых отличий между группами ( $p$ -value = 1).

По результатам проведенного сравнения бета – разнообразия не было выявлено статистической значимости в различии бета – разнообразия между группами (проведено тестирование с помощью пермутационного многомерного дисперсионного анализа) с использованием расстояния Брея-Кертиса, F-статистика = 0,3716,  $p$ -value = 0,982). Получены медианы (Me) индекса биоразнообразия (горизонтальная ось) в группах 2,12 бит/экз., 2,1 бит/экз., 1,85 бит/экз. соответственно, границы прямоугольников отражают 25, 75 перцентили (нижний и верхний квантили). От них в стороны отходят графические обозначения – минимальные и максимальные значения, (рисунок 17).

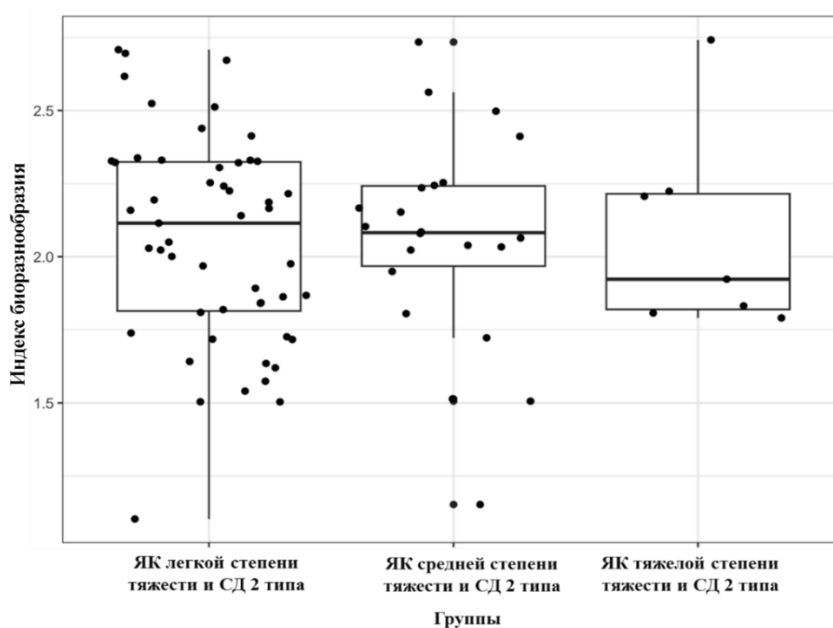


Рисунок 17 – Результаты оценки индекса биоразнообразия у исследуемых групп

По оси X отражены исследуемые группы лиц, по оси Y – уровень значения индекса биоразнообразия.

При оценке типов бактерий выявлено статистически значимое увеличение представителей микробиоты кишечника, участвующих в воспалительном процессе, а также бактерий, влияющих на углеводный обмен ( $p = 0,04$ ). При этом данное повышение ассоциировано со степенью тяжести ЖК в исследуемых группах (рисунок 18).

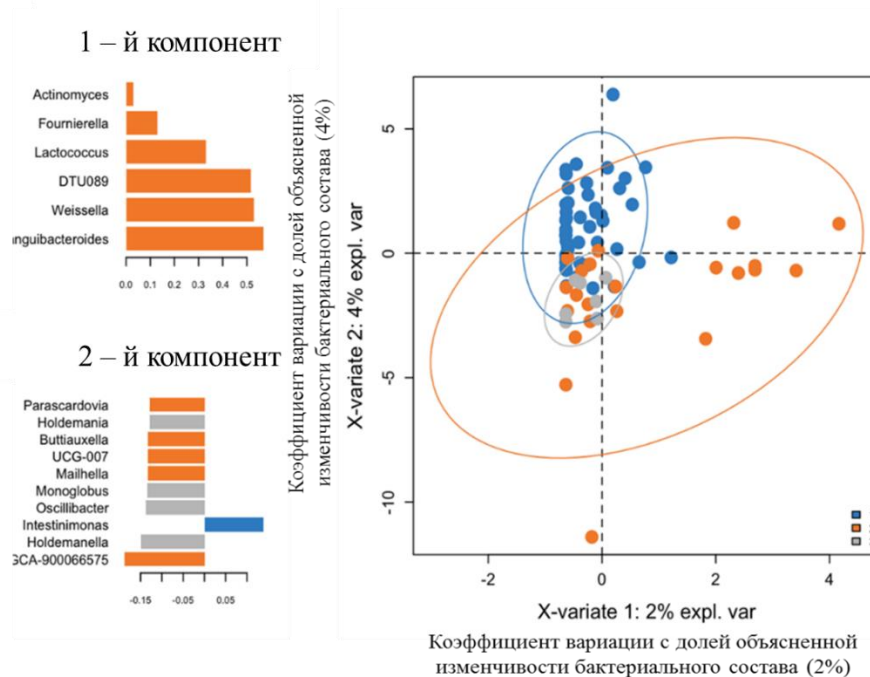


Рисунок 18 – Результаты оценки преобладающих таксонов кишечной микробиоты на уровне родов у исследуемых групп

По оси X коэффициент вариации с долей объясненной изменчивости бактериального состава (2%), по оси Y – коэффициент вариации с долей объясненной изменчивости бактериального состава (4%).

Примечание: 1 – пациенты с ЖК легкой степени тяжести и СД 2 типа, 2 – пациенты с ЖК средней степени тяжести и СД 2 типа, 3 – пациенты с ЖК тяжелой степени тяжести и СД 2 типа. Положительные значения отображают увеличение рода бактерий, отрицательные значения отображают снижение рода бактерий.

При оценке индекса Шеннона среди соматически здоровых лиц и пациентов с ЖК и СД 2 типа статистически значимых изменений выявлено не было ( $p = 1$ ). По результатам проведенного сравнения бета – разнообразия статистически значимых различий получено не было ( $p = 0,98$ ). При оценке преобладающих таксонов, наблюдалось повышение представителей микробиоты кишечника, участвующих в

воспалительном процессе, а также бактерий, влияющих на углеводный обмен. При этом данное повышение ассоциировано со степенью тяжести ЯК последней атаки в исследуемых группах.

#### 4.4. Оценка индекса Шеннона и бета – разнообразия у пациентов с ЯК и СД 2 типа в зависимости от степени достижения целевых значений гликемического профиля

В результате сравнения индекса Шеннона с использованием теста Вилкасона не найдено статистически значимых отличий между группами ( $W = 0,713$ ,  $p\text{-value} = 0,4221$ ). По результатам проведенного сравнения бета – разнообразия не было выявлено статистической значимости в различии бета-разнообразия между группами (проведено тестирование с помощью пермутационного многомерного дисперсионного анализа) с использованием расстояния Брея-Кертиса,  $F\text{-статистика} = 0,9756$ ,  $p\text{-value} = 0,463$ ). Получены медианы (Me) индекса биоразнообразия (горизонтальная ось) в группах 2,13 бит/экз., 2,06 бит/экз. соответственно, границы прямоугольников отражают 25, 75 перцентили (нижний и верхний квартили). От них в стороны отходят графические обозначения – минимальные и максимальные значения, (рисунок 19).

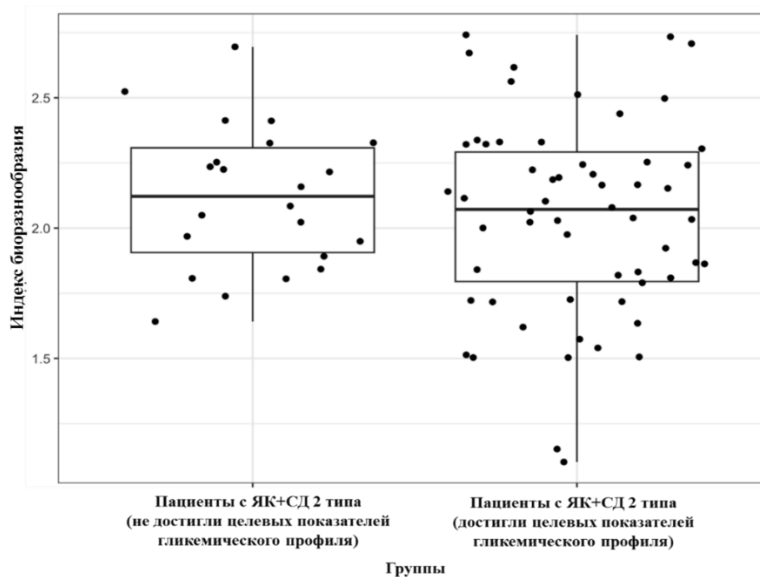


Рисунок 19 – Результаты оценки индекса биоразнообразия у исследуемых групп



По оси X отражены исследуемые группы лиц, по оси Y – уровень значения индекса биоразнообразия.

При оценке таксонов, преобладание которых наиболее характерно для каждой исследуемой группы на уровне родов, выявлено статистически значимое повышение представителей микробиоты кишечника, участвующих в углеводном обмене, а также снижение некоторых кластеров, влияющих на липидный обмен (рисунок 20).

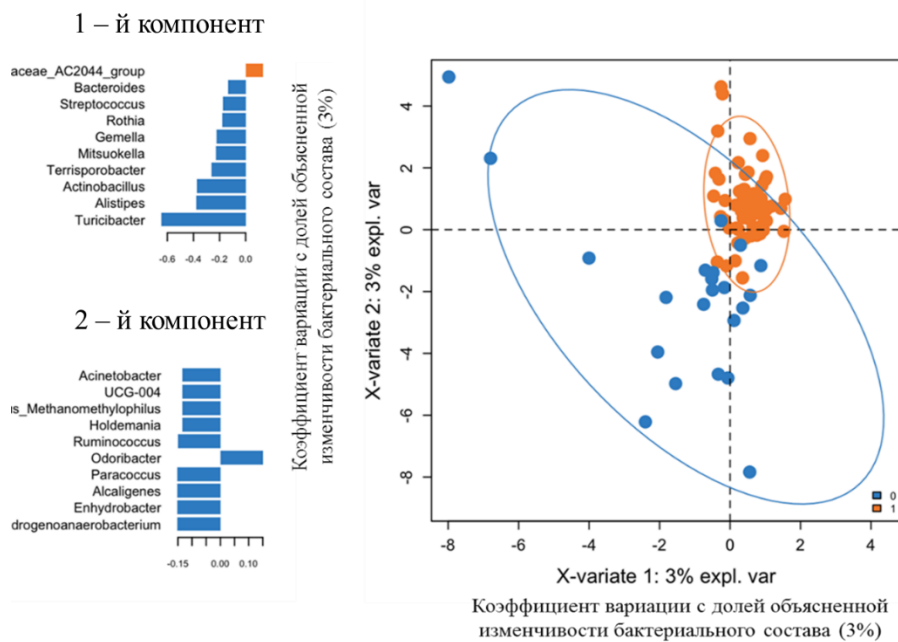


Рисунок 20 – Результаты оценки преобладающих таксонов кишечной микробиоты на уровне родов у исследуемых групп

По оси X коэффициент вариации с долей объясненной изменчивости бактериального состава (3%), по оси Y – коэффициент вариации с долей объясненной изменчивости бактериального состава (3%).

Примечание: 0 – пациенты с ЯК и СД 2 типа, у которых не достигнуты целевые показатели гликемического профиля, 1 – пациенты с ЯК и СД 2 типа, у которых достигнуты целевые показатели гликемического профиля. Положительные значения отображают увеличение рода бактерий, отрицательные значения отображают снижение рода бактерий.

При оценке индекса Шеннона и бета – разнообразия среди соматически здоровых лиц и пациентов с ЯК и СД 2 типа статистически значимых изменений выявлено не было ( $p = 0,42$ ;  $p = 0,46$ ). При оценке таксонов, преобладание которых наиболее характерно для каждой исследуемой группы на уровне родов, выявлено

значимое повышение представителей микробиоты кишечника, участвующих в углеводном обмене по сравнению с референсными значениями. Это показывает участие кишечной микробиоты в развитии СД 2 типа, но ее роль в достижении целевых значений гликемического профиля в данном случае не определена.

В связи с отсутствием достоверно значимых различий в индексе Шеннона кишечной микробиоты у соматически здоровых пациентов и пациентов с ЯК, а также различной численностью преобладающих типов бактерий, дальнейшая оценка сравнения родового состава проводилась у пациентов с ЯК и ЯК на фоне СД 2 типа, в связи с преимущественным преобладанием идентичных бактерий воспалительного и метаболического кластеров.

## ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЯК И СД 2 ТИПА

### 5.1. Оценка биомаркеров микробиоты кишечника, влияющих на тяжесть течения ЯК

Сравнение уровня *Clostridium spp.* (%) проводилось с использованием множественно теста Вилкаксона с поправкой Хольма-Бонферонни. Статистически значимых различий в результате сравнения получено не было ( $p = 0,74$ ). При анализе значений данного рода у пациентов с ЯК была установлена медиана параметра  $Me = 0,54\%$  [IQR 0,15; 1,25], что превышает референсные значения (0 – 0,05%), (рисунок 21).

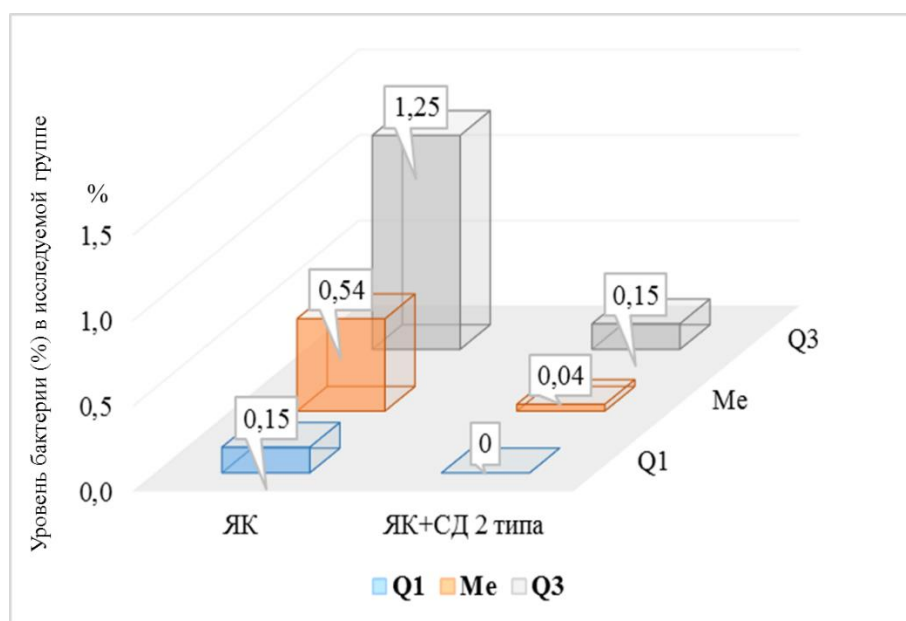


Рисунок 21 – Уровень *Clostridium spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Статистически значимые различия при сравнении уровня *Escherichia spp.* (%) были выявлены между значениями в группах пациентов с ЯК и пациентов с ЯК и СД 2 типа ( $p = 0,02$ ). При анализе значений данного рода у пациентов с ЯК и СД 2

типа была установлена медиана параметра  $Me = 0,58\%$  [IQR 0,09; 1,69], что превышает референсные значения (0,02 – 0,47%), (рисунок 22).

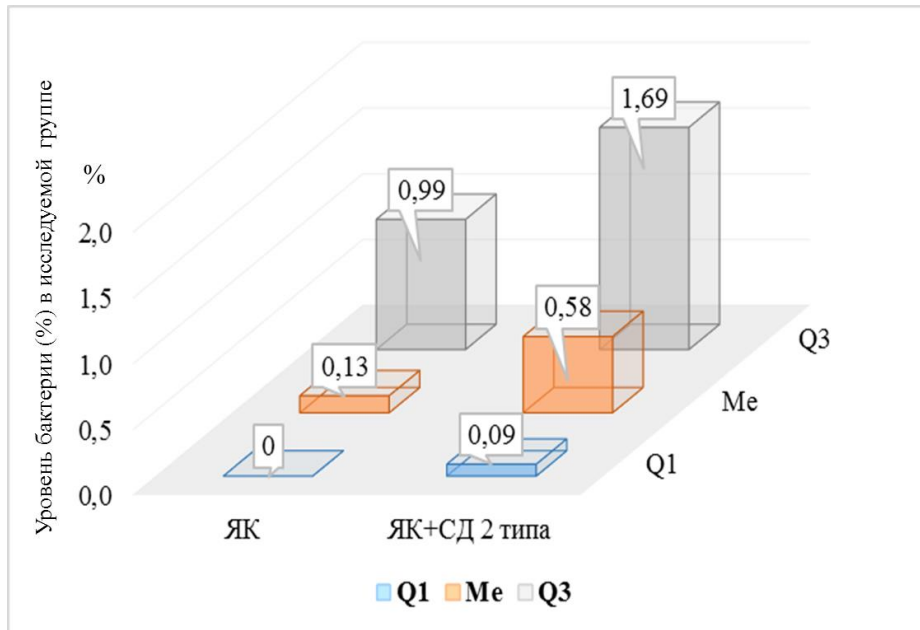


Рисунок 22 – Уровень *Escherichia spp.* (%) в исследуемых группах  
По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Статистически значимых различий не наблюдалось при сравнении значений *Haemophilus spp.* (%) в группах пациентов с ЯК и пациентов с ЯК и СД 2 типа ( $p = 0,11$ ), (рисунок 23).

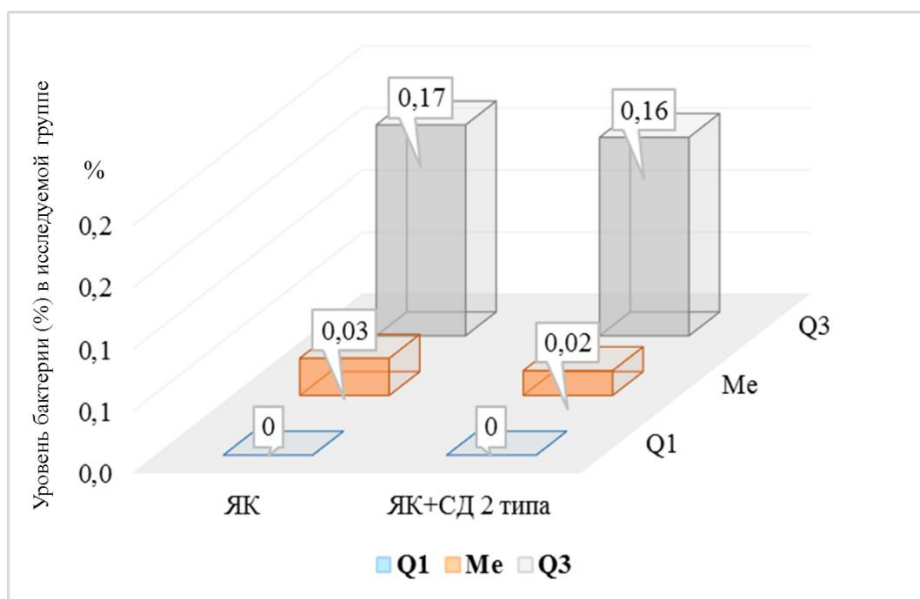


Рисунок 23 – Уровень *Haemophilus spp.* (%) в исследуемых группах  
По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Статистически значимые различия при сравнении уровня *Enterobacter spp.* (%) были выявлены между значениями в исследуемых группах ( $p = 0,01$ ), (рисунок 24).

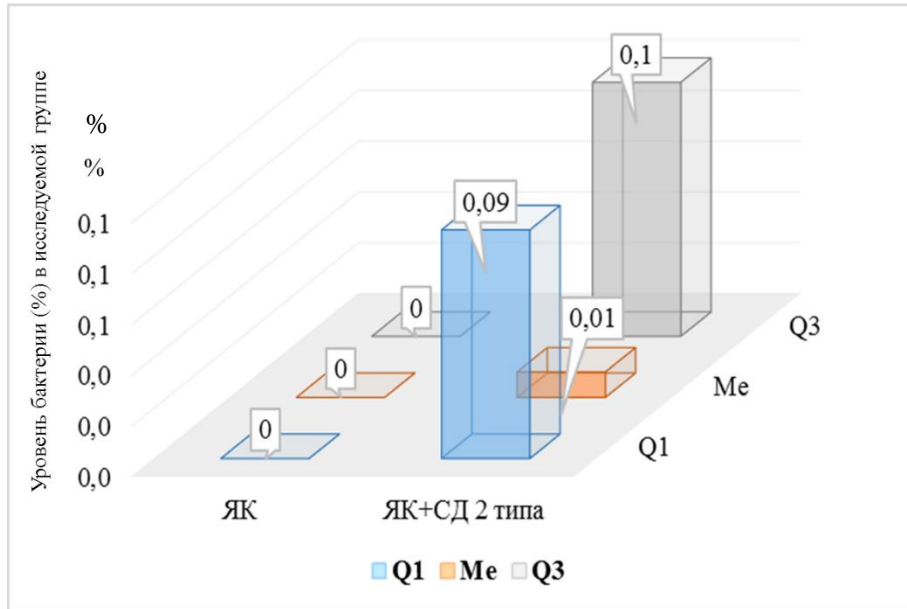


Рисунок 24 – Уровень *Enterobacter spp.* (%) в исследуемых группах  
По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

При сравнении значений *Enterococcus spp.* (%) в группах пациентов с ЯК и пациентов с ЯК и СД 2 типа достоверных различий выявлено не было ( $p = 0,9$ ), (рисунок 25).

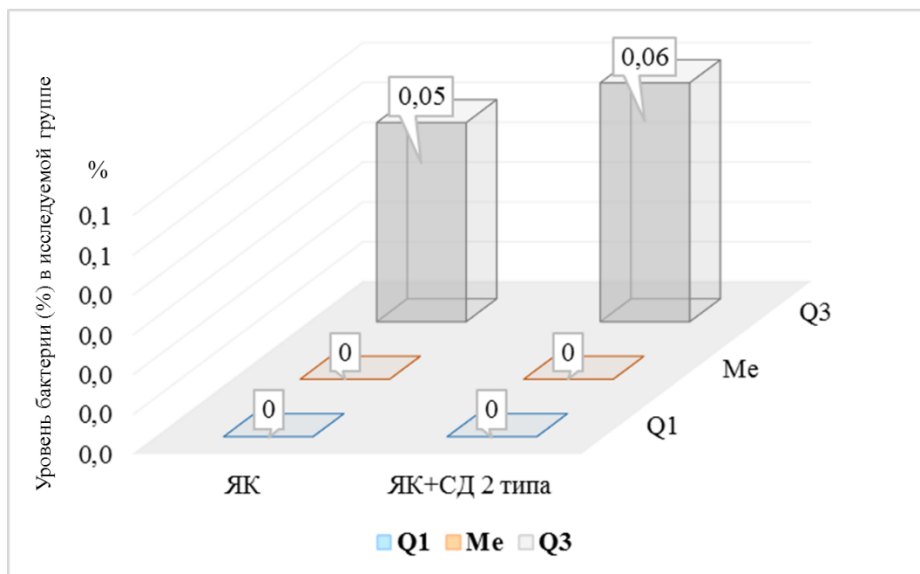


Рисунок 25 – Уровень *Enterococcus spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

При сравнении уровня *Coprobacter spp.* (%) в исследуемых группах были получены статистически значимые различия ( $p = 0,05$ ). При анализе значений данного рода у пациентов с ЯК была установлена медиана параметра  $Me = 0,11\%$  [IQR 0; 0,4], что превышает референсные значения (0,0001 – 0,01%), (рисунок 26).

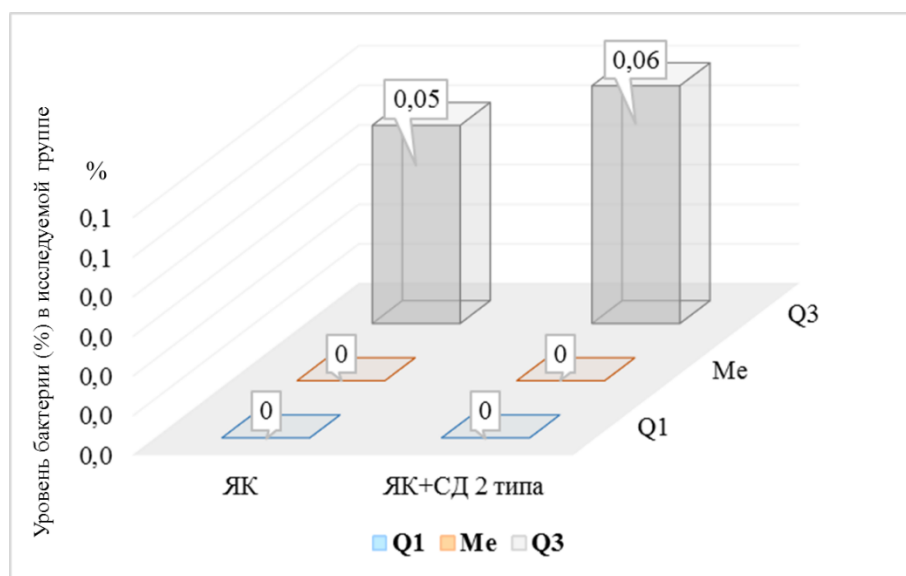


Рисунок 26 – Уровень *Coprobacter spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

При сравнении уровня *Streptococcus spp.* (%) в исследуемых группах получены статистически значимые различия ( $p = 0,05$ ). При анализе значений данного рода у пациентов с ЯК была установлена медиана параметра  $Me = 0,6\%$  [IQR 0,17; 1,2], у пациентов с ЯК и СД 2 типа  $Me = 0,9\%$  [IQR 0,2; 2,6], что превышает референсные значения (0,08 – 0,55%), (рисунок 27).

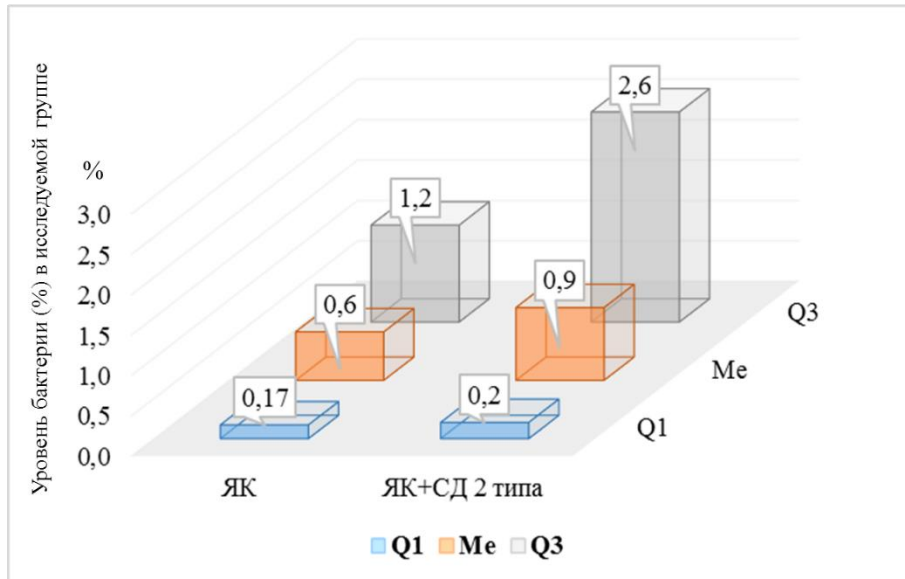


Рисунок 27 – Уровень *Streptococcus spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

При сравнении уровня *Klebsiella spp.* (%) в группах пациентов с ЯК и пациентов с ЯК и СД 2 типа статистических различий выявлено не было ( $p = 0,33$ ), (рисунок 28).

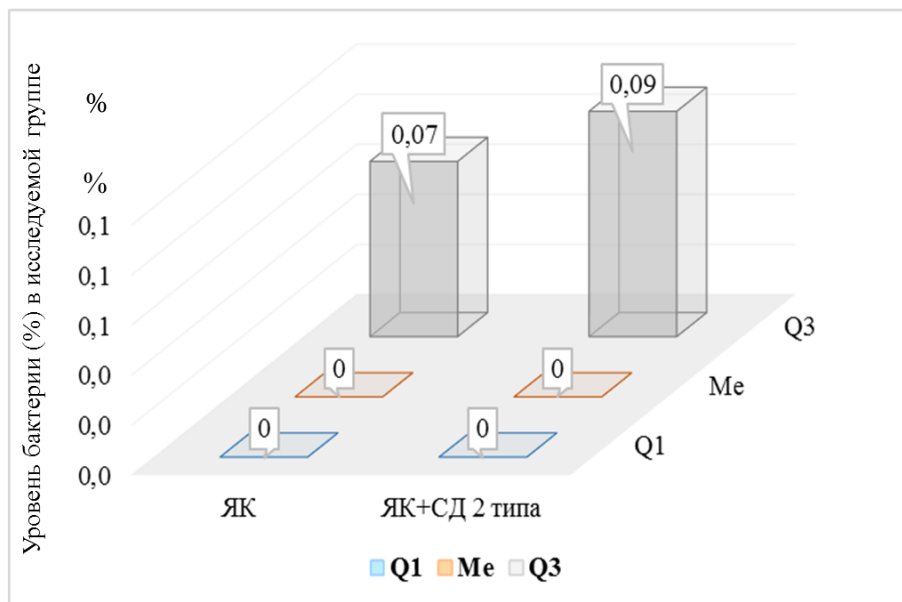


Рисунок 28 – Уровень *Klebsiella spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Статистически значимых различий при сравнении уровня *Roseburia spp.* (%) в группах пациентов с ЯК и пациентов с ЯК и СД 2 типа выявлено не было ( $p = 0,16$ ), (рисунок 29).

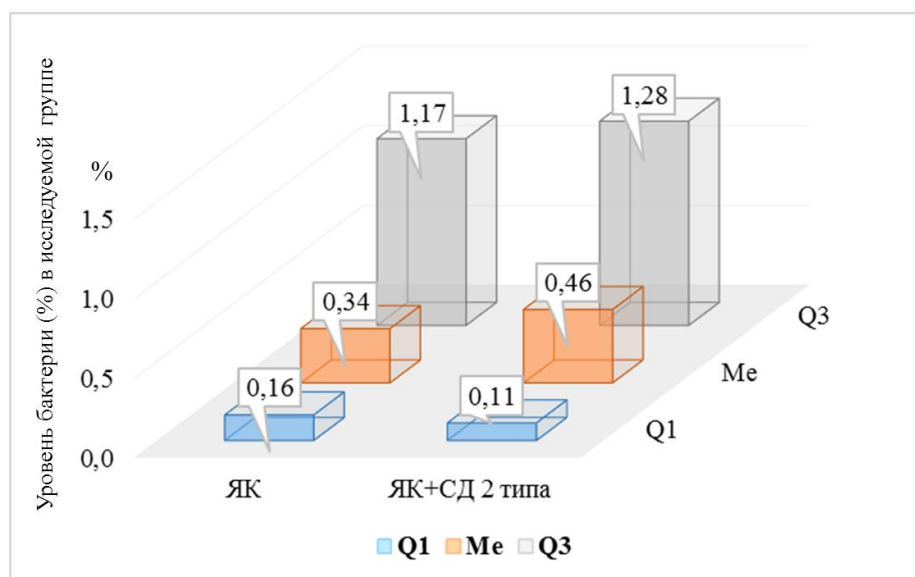


Рисунок 29 – Уровень *Roseburia spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квантилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

При сравнении численности *Faecalibacterium spp.* (%) в исследуемых группах пациентов статистически значимых различий получено не было ( $p = 0,75$ ), (рисунок 30).

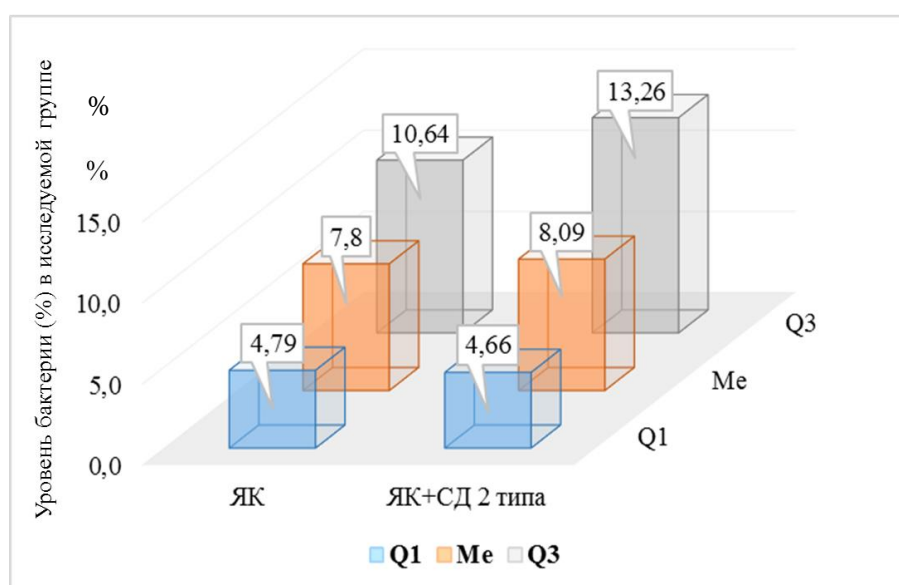


Рисунок 30 – Уровень *Faecalibacterium spp.* (%) в исследуемых группах



По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Статистически значимые различия были выявлены при сравнении уровня *Bacteroides spp.* (%) в исследуемых группах ( $p = 0,0043$ ). При анализе значений данного рода у пациентов с ЯК и СД 2 типа была установлена медиана параметра  $Me = 5,45\%$  [IQR 1,42; 14,43], что значительно ниже референсных значений (8,18 – 24,29%), (рисунок 31).

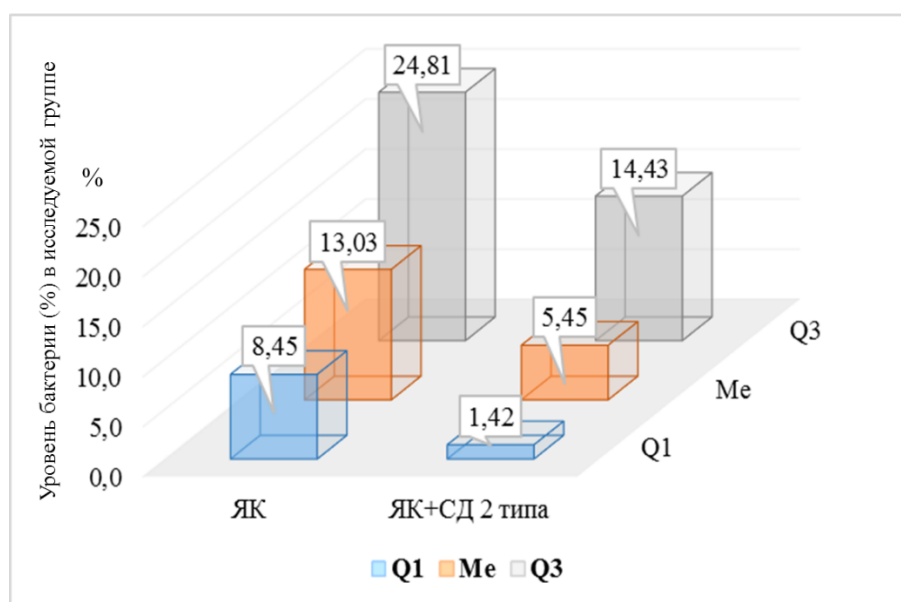


Рисунок 31 – Уровень *Bacteroides spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

При сравнении уровня *Anaerostipes spp.* (%) в исследуемых группах пациентов значимых статистически различий выявлено не было ( $p = 0,49$ ), (рисунок 32).

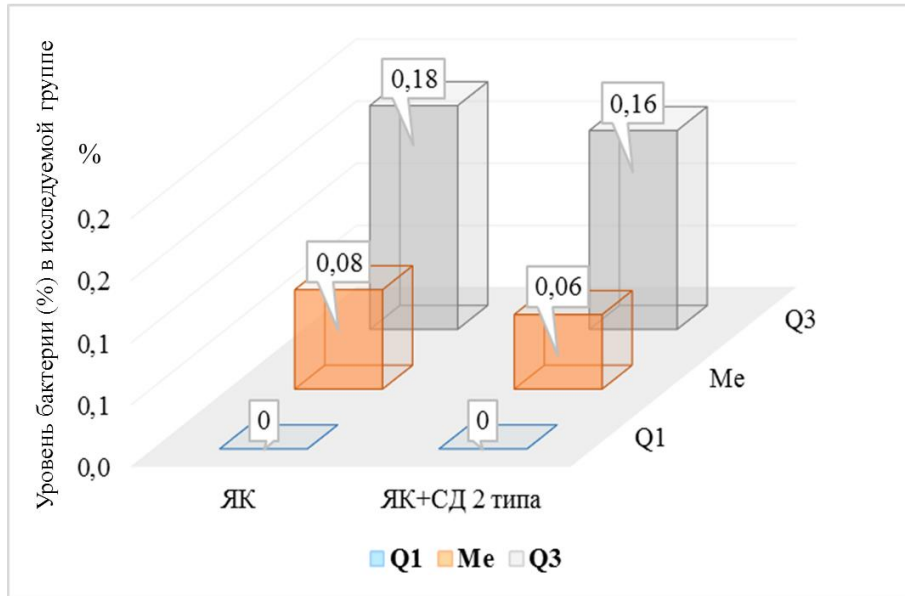


Рисунок 32 – Уровень *Anaerostipes spp.* (%) в исследуемых группах  
По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Значимых статистически различий при сравнении уровня *Phascolactobacterium spp.* (%) в исследуемых группах выявлено не было ( $p = 0,19$ ), (рисунок 33).

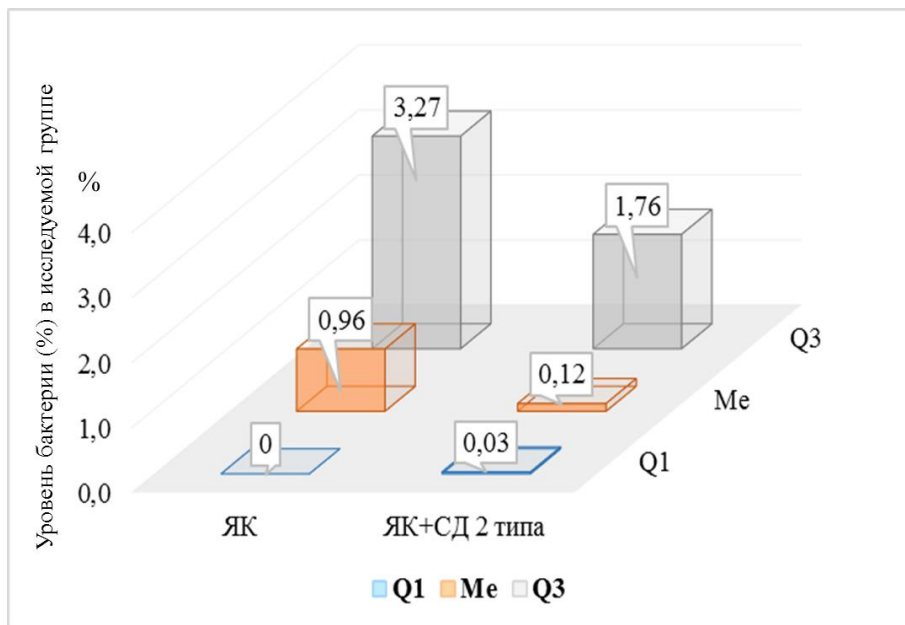


Рисунок 33 – Уровень *Phascolactobacterium spp.* (%) в исследуемых группах  
По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Выявлены статистически значимые различия при сравнении численности *Bifidobacterium spp.* (%) в исследуемых группах пациентов с ЯК и пациентов ЯК и СД 2 типа ( $p = 0,0012$ ). При анализе значений данного рода у пациентов с ЯК и СД 2 типа была установлена медиана параметра  $Me = 4,61\%$  [IQR 2,25; 10,16], что превышает верхнюю границу референсных значений (0,12 – 2,58%), (рисунок 34).

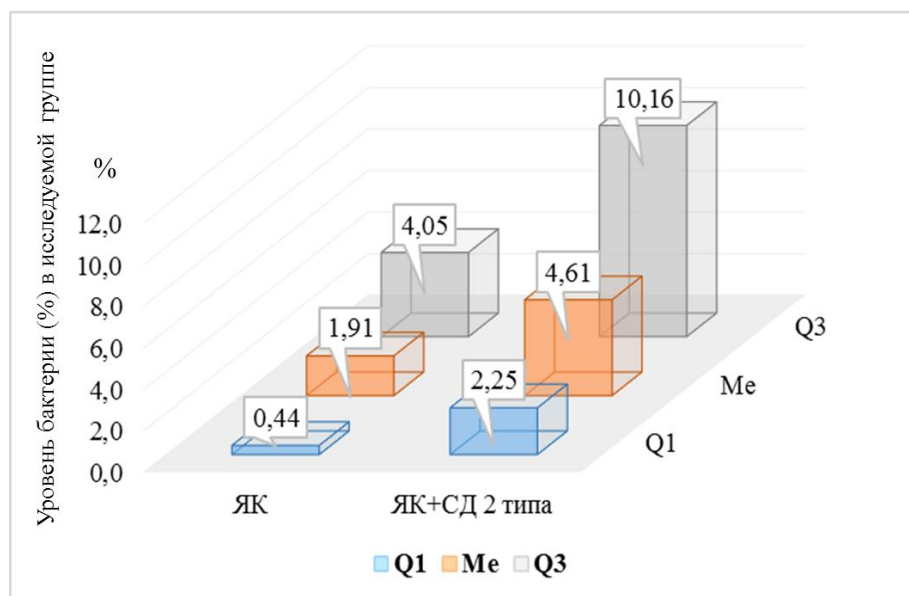


Рисунок 34 – Уровень *Bifidobacterium spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Статистически значимых различий не выявлено при сравнении уровня *Lactobacillus spp.* (%), ( $p = 0,12$ ), (рисунок 35).

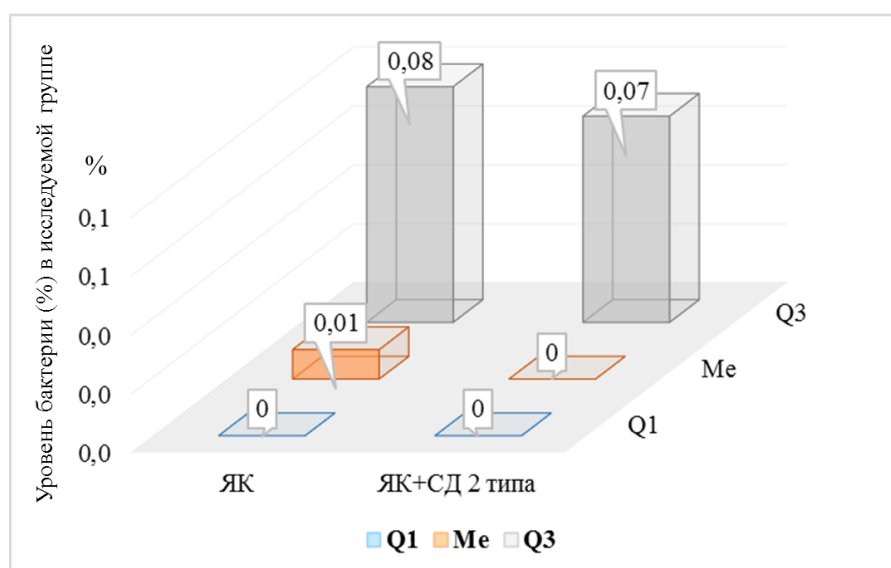


Рисунок 35 – Уровень *Lactobacillus spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

## 5.2. Оценка биомаркеров микробиоты кишечника, влияющих на углеводный и липидный обмена

Статистически значимые различия при сравнении уровня *Akkermansia spp.* (%) были выявлены у пациентов в исследуемых группах ( $p = 3.8e-06$ ), (рисунок 36).

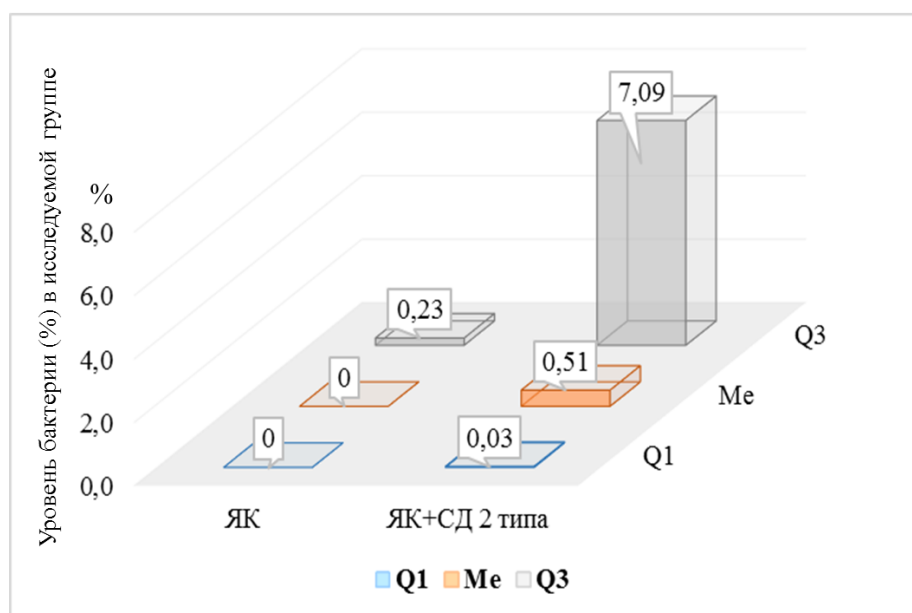


Рисунок 36 – Уровень *Akkermansia spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Статистически значимых различий не было получено при сравнении уровня *Alistipes spp.* (%) в исследуемых группах ( $p = 0,89$ ), (рисунок 37).

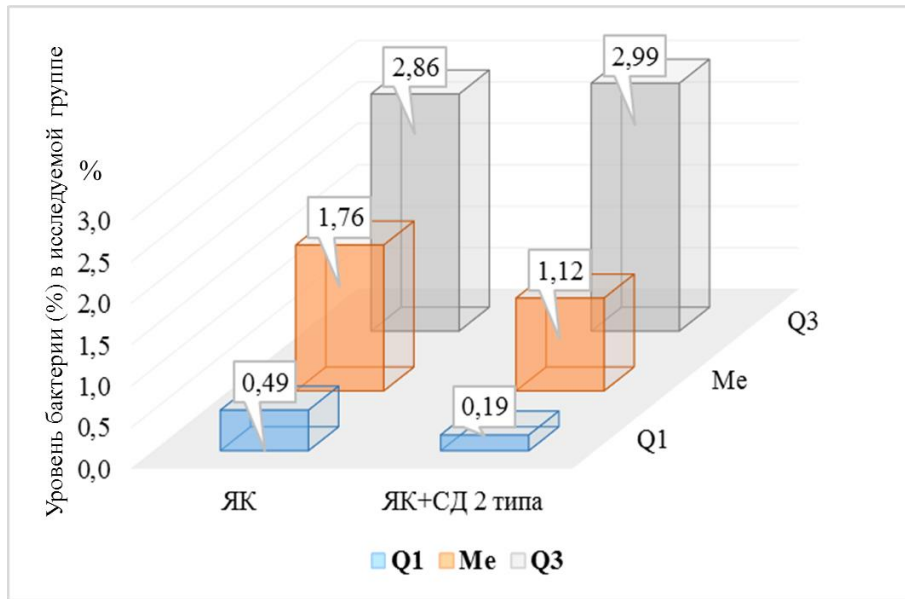


Рисунок 37 – Уровень *Alistipes spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Статистически значимые различия при сравнении уровня *Collinsella spp.* (%) были выявлены у пациентов в исследуемых группах ( $p = 0,008$ ). У пациентов с ЯК и СД 2 типа медиана параметра Me = 3,2 % [IQR 1,20; 5,41], при референсном значении (0,05 – 0,5%), (рисунок 38).

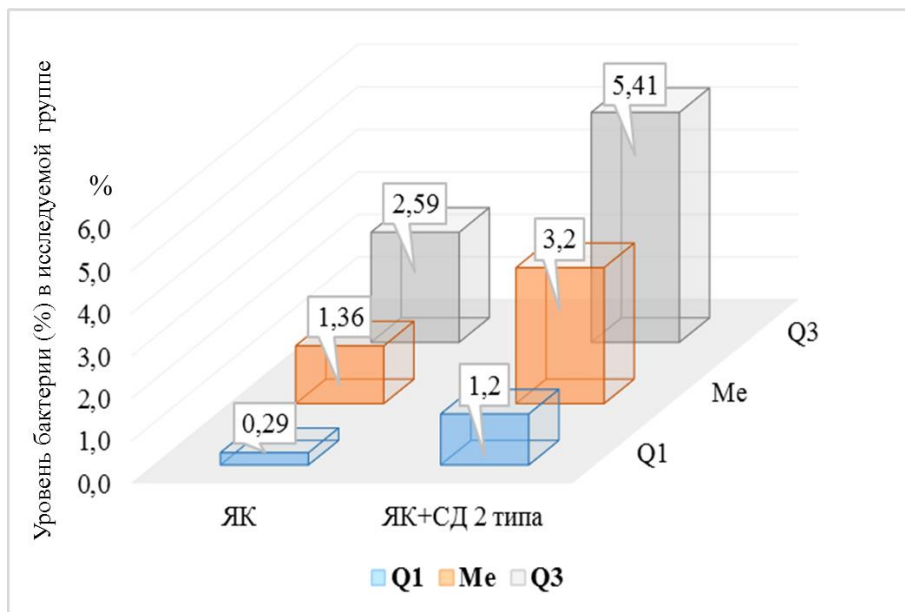


Рисунок 38 – Уровень *Collinsella spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Достоверно значимых различий при сравнении уровня *Holdemanella spp.* (%) в исследуемых группах ( $p = 0,21$ ), получено не было, (рисунок 39).

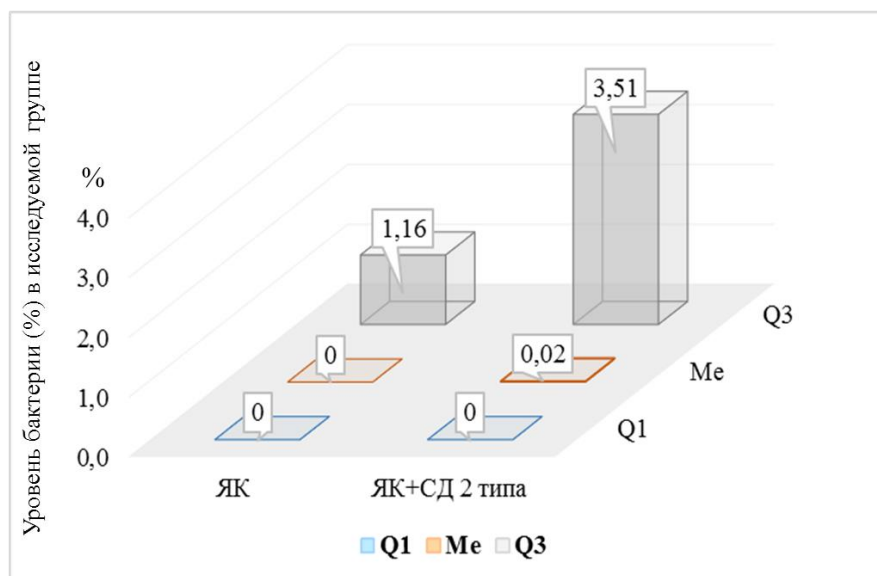


Рисунок 39 – Уровень *Holdemanella spp.* (%) в исследуемых группах  
По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Статистически значимые различия при сравнении уровня *Blautia spp.* (%) выявлены у пациентов в исследуемых группах ( $p = 3.2e-05$ ). Установлена медиана параметра  $Me = 1,69\%$  [IQR 0,95; 3,33], что выше референсных значений (0,25 – 1,06%), (рисунок 40).

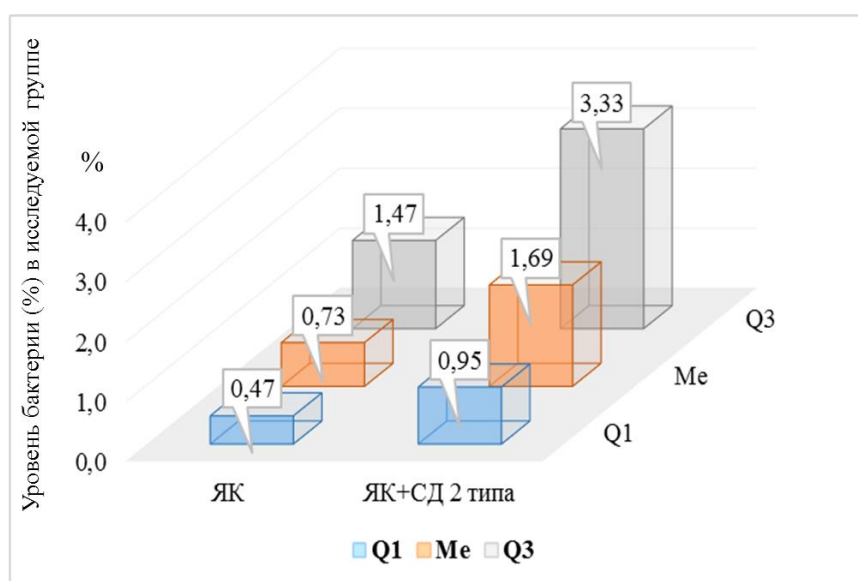


Рисунок 40 – Уровень *Blautia spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Статистически значимые различия при сравнении уровня *Dorea spp.* (%) были выявлены у пациентов в исследуемых группах ( $p = 1.6e-05$ ). При анализе значений данного рода у пациентов с ЯК и СД 2 типа была установлена медиана параметра  $Me = 1,75\%$  [IQR 0,92; 3,57], что значительно превышает пределы референсных значений (0,1 – 0,4%), (рисунок 41).

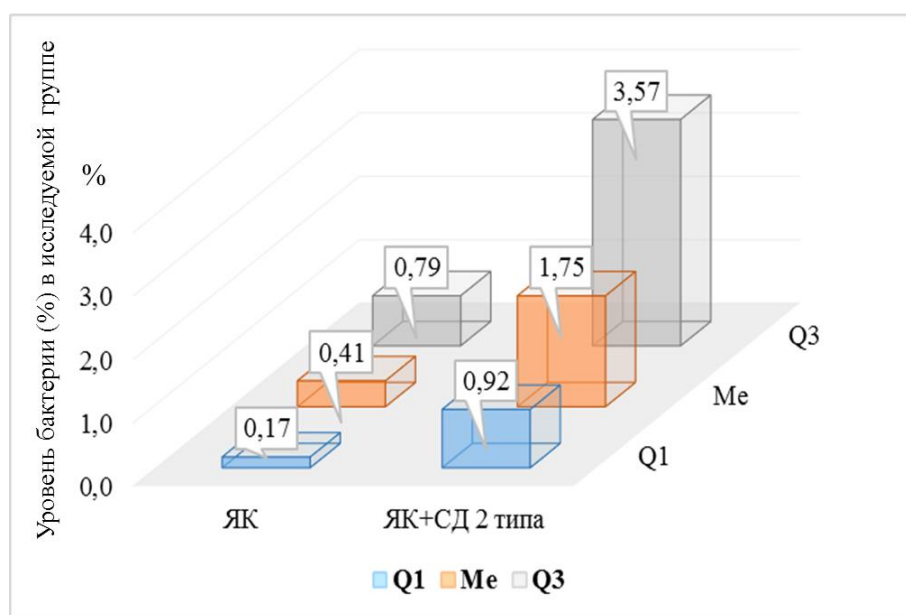


Рисунок 41 – Уровень *Dorea spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Достоверно значимых различий при сравнении уровня *Prevotella spp.* (%) в исследуемых группах ( $p = 0,91$ ) получено не было, (рисунок 42).

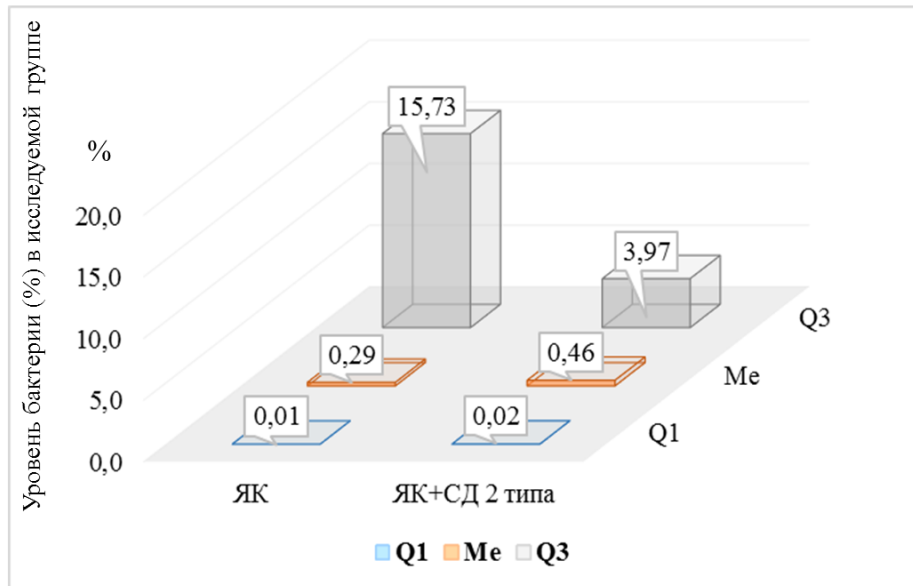


Рисунок 42 – Уровень *Prevotella spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Достоверно значимые различия при сравнении уровня *Agathobacter spp.* (%) выявлены у пациентов в исследуемых группах ( $p = 8.8e-05$ ). При анализе значений у пациентов с ЯК и СД 2 типа установлена медиана параметра  $Me = 3,6 \%$  [IQR 2,38; 7,60], что выше референсных значений (0,25 – 2,14%), (рисунок 43).

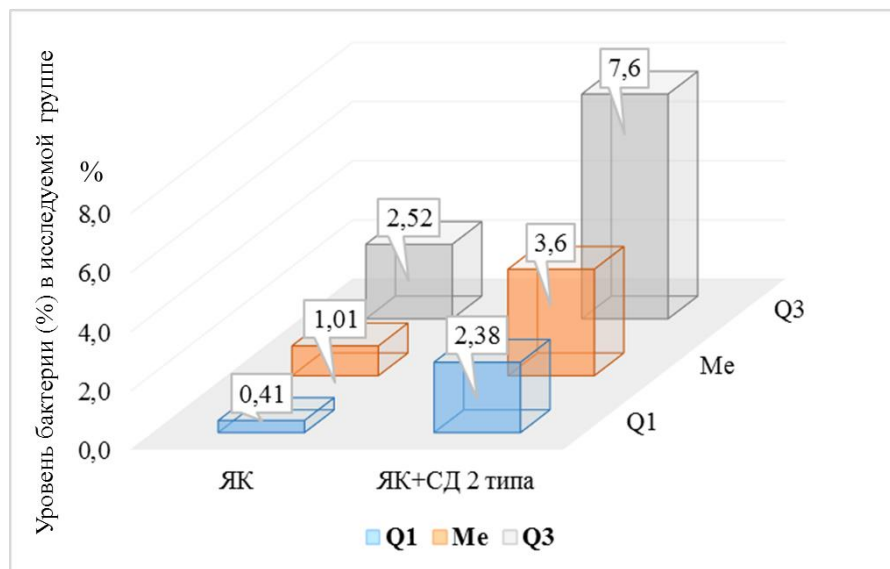


Рисунок 43 – Уровень *Agathobacter spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.



Статистически значимые различия при сравнении уровня *Lachnospira spp.* (%) также были выявлены у пациентов в исследуемых группах ( $p = 0,0018$ ), (рисунок 44).

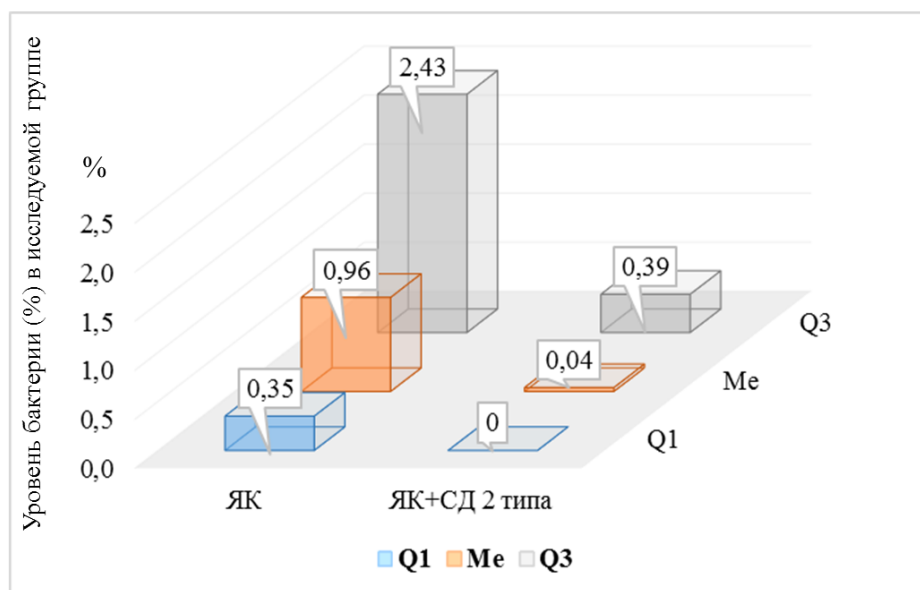


Рисунок 44 – Уровень *Lachnospira spp.* (%) в исследуемых группах  
По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

### 5.3. Оценка биомаркеров микробиоты кишечника, потенциально влияющих на развитие воспаления

Статистически значимые различия при сравнении уровня *Bilophila spp.* (%) были выявлены у пациентов в исследуемых группах ( $p = 0,00035$ ), (рисунок 45).

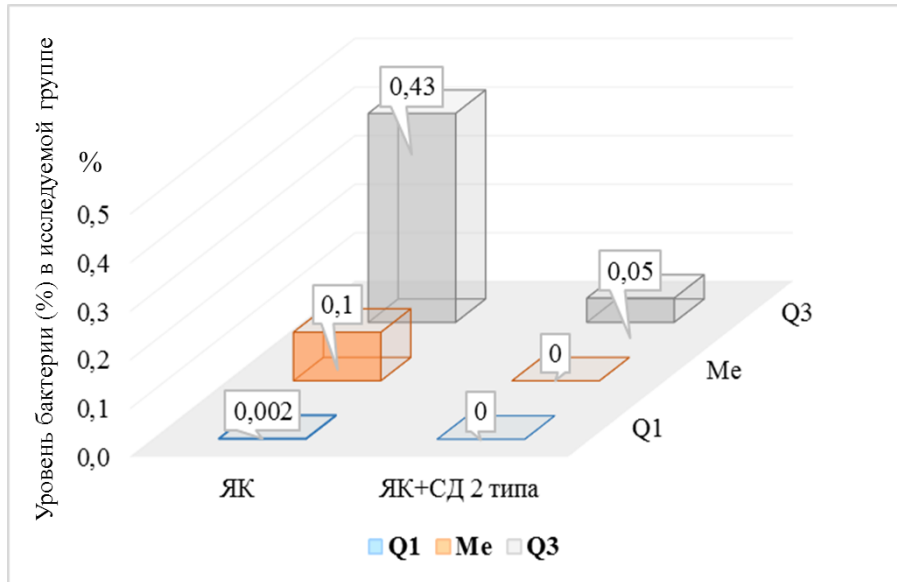


Рисунок 45 – Уровень *Bilophila spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Достоверно значимых различий при сравнении уровня *Desulfovibrio spp.* (%) в исследуемых группах ( $p = 0,57$ ) получено не было, (рисунок 46).

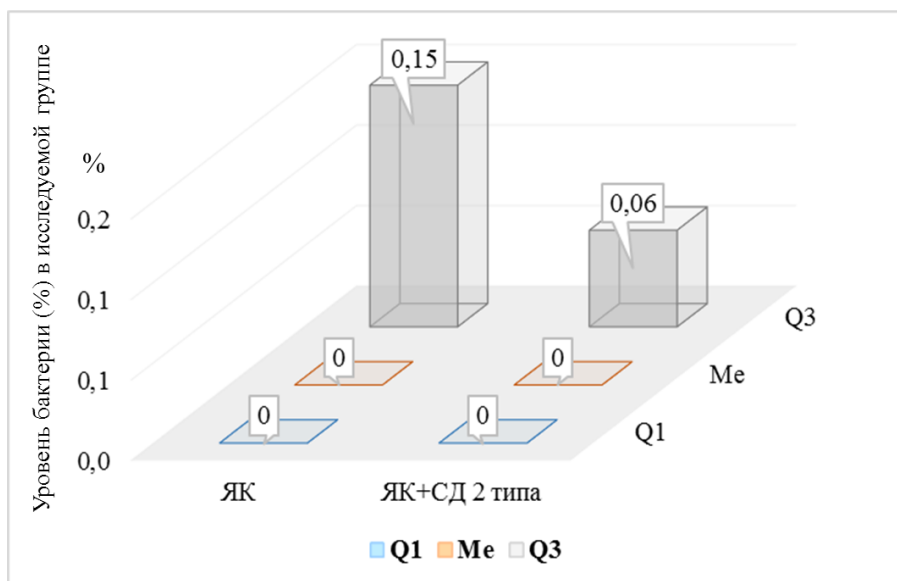


Рисунок 46 – Уровень *Desulfovibrio spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

Статистически значимые различия при сравнении уровня *Methanobrevibacter spp.* (%) были получены в исследуемых группах ( $p = 0,028$ ). При анализе значений данного рода у пациентов с ЯК и СД 2 типа была установлена медиана параметра

Me = 0,02 % [IQR 0; 2,22], что превышает верхнюю границу референсных значений (0,0001 – 0,005%), (рисунок 47).

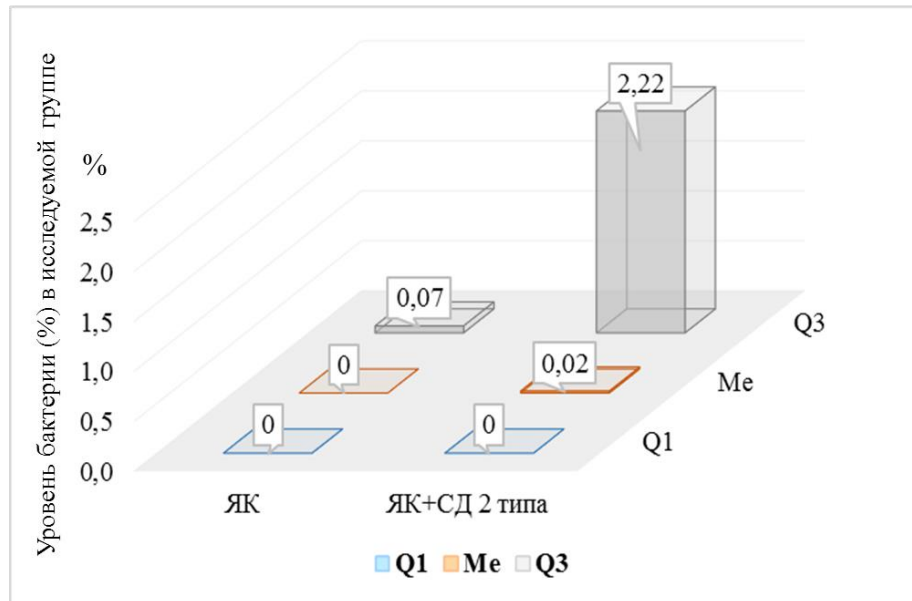


Рисунок 47 – Уровень *Methanobrevibacter spp.* (%) в исследуемых группах

По оси X отражены значения медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей, по оси Y – уровень бактерии (%) в исследуемой группе.

При оценке биомаркеров кишечной микробиоты, потенциально влияющих на тяжесть течения ЯК, статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) получены при определении уровня *Escherichia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Coprobacter spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, что указывает на наличие воспаления в слизистой оболочке кишечника.

При оценке биомаркеров кишечной микробиоты, потенциально влияющих на развитие углеводных и липидных нарушений, статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия получены при определении уровня *Akkermansia spp.*, *Collinsella spp.*, *Blautia spp.*, *Dorea spp.*, *Agathobacter spp.*, *Lachnospira spp.*, что отмечает участие кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений.

При оценке биомаркеров кишечной микробиоты, потенциально влияющих на развитие воспаления, статистически значимые различия между исследуемыми группами, были получены при определении уровня *Bilophila spp.*, *Methanobrevibacter spp.*, что может способствовать определению наличия воспаления в слизистой оболочке кишечника без инвазивного вмешательства.

## ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ОСНОВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С ЯК И СД 2 ТИПА, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

В результате проведенного корреляционного анализа изучаемых биомаркеров кишечной микробиоты у пациентов с ЯК и СД 2 типа были получены результаты (приложение 1, 2, 3).

При проведении корреляционного анализа у пациентов с ЯК легкой степени тяжести и СД 2 типа были установлены значимые прямые высокие корреляционные связи между численностью *Methanobrevibacter spp.* и уровнем лейкоцитов ( $r = 0,744$ ;  $p < 0,05$ ), *Akkermansia spp.* и значением СРБ ( $r = 0,739$ ;  $p < 0,05$ ), *Dorea spp.* и уровнем глюкозы ( $r = 0,788$ ;  $p < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа у пациентов с ЯК средней степени тяжести и СД 2 типа были установлены значимые прямые высокие корреляционные связи между численностью *Methanobrevibacter spp.* и уровнем лейкоцитов ( $r = 0,746$ ;  $p < 0,05$ ), *Roseburia spp.* и значением СОЭ ( $r = 0,739$ ;  $p < 0,05$ ), *Roseburia spp.* и уровнем СРБ ( $r = 0,789$ ;  $p < 0,05$ ), *Dorea spp.* и значением общего холестерина ( $r = 0,744$ ;  $p < 0,05$ ), а также *Agathobacter spp.* и уровнем глюкозы ( $r = 0,790$ ;  $p < 0,05$ ).

Также были установлены прямые умеренные корреляционные связи между уровнем *Akkermansia spp.* и значением СРБ ( $r = 0,364$ ;  $p = 0,067$ ), *Phascolactobacterium spp.* и уровнем СРБ ( $r = 0,349$ ;  $p = 0,079$ ), *Alistipes spp.* и уровнем HbA1C ( $r = 0,342$ ;  $p = 0,087$ ), а также *Lachnospira spp.* и уровень глюкозы ( $r = 0,376$ ;  $p = 0,059$ ).

При проведении корреляционного анализа у пациентов с ЯК тяжелой степени тяжести и СД 2 типа были установлены значимые прямые высокие корреляционные связи между численностью *Methanobrevibacter spp.* и уровнем лейкоцитов ( $r = 0,714$ ;  $p < 0,05$ ), *Agathobacter spp.* и уровнем лейкоцитов ( $r = 0,756$ ;  $p < 0,05$ ), *Akkermansia spp.* и уровнем СОЭ ( $r = 0,701$ ;  $p < 0,05$ ), *Akkermansia spp.* и

значением лейкоцитов ( $r = 0,744$ ;  $p < 0,05$ ), *Akkermansia spp.* и уровнем глюкозы ( $r = 0,908$ ;  $p < 0,05$ ), а также *Lachnospira spp.* и уровнем глюкозы ( $r = 0,845$ ;  $p < 0,05$ ).

Также были установлены прямые умеренные корреляционные связи между уровнем *Roseburia spp.* и значением СОЭ ( $r = 0,512$ ;  $p = 0,131$ ), *Roseburia spp.* и уровнем СРБ ( $r = 0,607$ ;  $p = 0,062$ ), *Faecalibacterium spp.* и уровнем лейкоцитов ( $r = 0,334$ ;  $p = 0,34$ ), *Bifidobacterium spp.* и уровнем лейкоцитов ( $r = 0,359$ ;  $p = 0,31$ ), *Agathobacter spp.* и значением СРБ ( $r = 0,377$ ;  $p = 0,283$ ), *Anaerostipes spp.* и уровнем СОЭ ( $r = 0,359$ ;  $p = 0,31$ ), *Anaerostipes spp.* и уровнем лейкоцитов ( $r = 0,358$ ;  $p = 0,311$ ), *Blautia spp.* и значением общего холестерина ( $r = 0,384$ ;  $p = 0,273$ ), *Dorea spp.* и уровнем глюкозы ( $r = 0,366$ ;  $p = 0,299$ ), *Akkermansia spp.* и значением общего холестерина ( $r = 0,567$ ;  $p = 0,08$ ), *Prevotella spp.* и уровнем глюкозы ( $r = 0,401$ ;  $p = 0,251$ ), *Alistipes spp.* и уровнем глюкозы ( $r = 0,402$ ;  $p = 0,249$ ), *Collinsella spp.* и уровнем глюкозы ( $r = 0,402$ ;  $p = 0,249$ ), *Agathobacter spp.* и уровнем глюкозы ( $r = 0,402$ ;  $p = 0,249$ ), *Agathobacter spp.* и уровнем HbA1C ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,067$ ), а также *Agathobacter spp.* и уровнем общего холестерина ( $r = 0,387$ ;  $p = 0,55$ ).

Корреляционный анализ определил прямые высокие статистически значимые связи с *Methanobrevibacter spp.*, *Akkermansia spp.*, *Dorea spp.*, *Roseburia spp.*, *Agathobacter spp.*, *Lachnospira spp.* и ряда исследуемых лабораторных показателей (уровень лейкоцитов, СОЭ, СРБ, глюкозы), которые могут указывать на наличие воспаления, а также повышения проницаемости, в соответствии с патогенетическими механизмами, которые отражает каждый биомаркер.

## ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА СПОСОБА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДБОРА МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ОСНОВАНИИ УРОВНЯ МАРКЕРОВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

### 7.1. Оценка назначаемых схем терапии пациентов исследуемой группы

При анализе анамнестических данных, данных предыдущих протоколов лечения, было выявлено, что у 55% пациентов ( $n = 44$ ) преобладала 1 – я линия назначений (месалазин в дозе 2 – 4 г/сутки в клизмах при левостороннем/тотальном колите, 1 г/сутки – при проктите. При неэффективности ректальных форм – добавление ректальной пены будесонида (2 мг/сутки)), у 35% ( $n = 28$ ) – 2 – я линия назначений (месалазин в дозе 4 г/сутки в комбинации с месалазином в клизмах (2 – 4 г/сутки), ректальные формы глюкокортикостероидов (9 мг/сутки) в сочетании с азатиоприном (2 мг/кг/сутки)), у 10% ( $n = 8$ ) – 3 – я линия назначений (месалазин в дозе 4 - 5 г/сутки в комбинации с месалазином в клизмах (2 – 4 г/сутки), ректальные формы глюкокортикостероидов (1 мг/кг/сутки), азатиоприн (2 мг/кг/сутки) в сочетании с моноклональными антителами (инфликсимаб (5 мг/кг/сутки)/ведолизумаб (300 мг внутривенно однократно))), (рисунок 46).

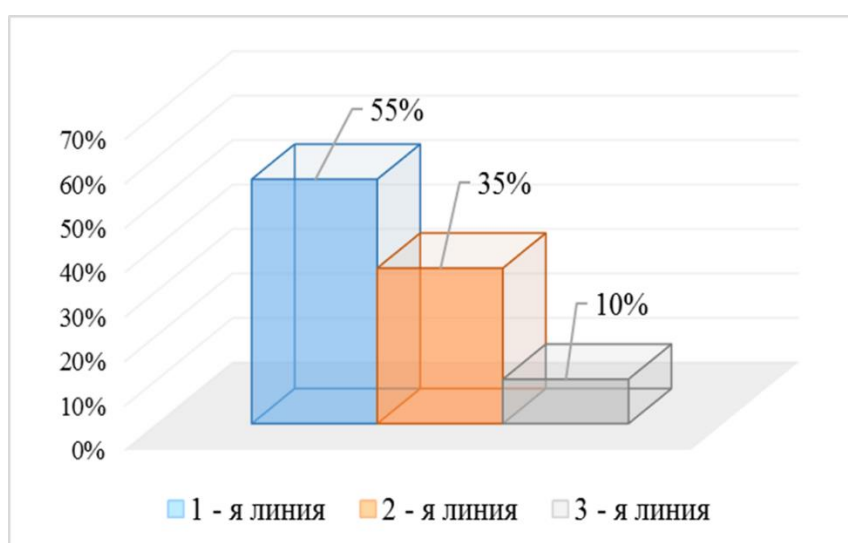


Рисунок 48 – Оценка назначаемой терапии в исследуемой группе пациентов

По оси X отражена назначаемая линия терапии, по оси Y – количество лиц (%) исследуемой группы.

При анализе данных предыдущих атак ЯК было выявлено, что у 32,5% (n = 26) пациентов достигалась клиническая ремиссия в течение 3 – х месяцев, у остальных пациентов (67,5%, n = 54) в течение этого периода отмечалось развитие диарейного и/или анемического синдромов, что диктует необходимость формирования модели прогнозирования выраженности симптомов у пациентов с данной патологией.

## 7.2. Формирование модели прогнозирования выраженности симптомов у пациентов с ЯК на фоне СД 2 типа

В качестве критерия оценки степени тяжести состояния был выбран диарейный синдром – частота стула в сутки, поскольку наиболее распространенной жалобой пациентов с ЯК, ассоциированной с тяжестью заболевания, является жалоба именно на наличие диарейного синдрома. Частота актов дефекации зависит от прямого повреждения колоноцитов, наличия хронического воспаления в слизистой оболочке кишечника в результате аутоагрессии, что напрямую способно отражать тяжесть течения ЯК. В нашем наблюдении была рассчитана динамика выраженности диарейного синдрома как разность между частотой его проявления при первичном исследовании и контрольном обследовании через три месяца.

Далее, с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа, где в качестве прогнозируемой переменной была выбрана динамика выраженности частоты диарейного синдрома в сутки, а в качестве влияющих переменных количество (%) родов кишечной микробиоты – *Bifidobacterium* (flora01), *Lactobacillus* (flora02), *Bacteroides* (flora03), *Faecalibacterium* (flora04), *Prevotella* (flora05), *Akkermansia* (flora06), *Alistipes* (flora07), *Blautia* (flora08), *Dorea* (flora09), *Holdemanella* (flora10), *Bilophila* (flora11), *Desulfovibrio* (flora12), *Methanobrevibacter* (flora13), *Fusobacterium* (flora14), *Klebsiella* (flora15),

*Escherichia/Shigella* (flora16), *Clostridium* (flora17), *Enterobacter* (flora18), *Campylobacter* (flora19).

### 7.3. Построение уравнения множественной регрессии для расчета определения тяжести патологического процесса и дифференциального назначения лекарственной терапии

Получена модель прогнозирования динамики диарейного синдрома (Прогноз<sub>дс</sub>) у пациентов с язвенным колитом на фоне сахарного диабета 2 типа:

$$\begin{aligned} \text{Прогноз}_{\text{дс}} = & 0,913302 - 0,0899809*\text{flora01} + 0,259713*\text{flora02} - \\ & 0,0438551*\text{flora03} + 0,0123236*\text{flora04} - 0,0191249*\text{flora05} + 0,0114001*\text{flora06} - \\ & 0,0436805*\text{flora07} - 0,043372*\text{flora08} - 0,0198427*\text{flora09} + 0,0649992*\text{flora10} - \\ & 0,100946*\text{flora11} + 0,0228601*\text{flora12} + 0,0492575*\text{flora13} + 0,0475862*\text{flora14} + \\ & 0,00735081*\text{flora15} + 0,00217862*\text{flora16} - 0,0958446*\text{flora17} - 0,0956254*\text{flora18} - \\ & 0,0143892*\text{flora19}; \end{aligned}$$

где flora 01 – flora 18 – количество определяемых представителей кишечной микробиоты (в %).

На обучающей выборке получили следующие результаты. У тех пациентов, у которых диарейный синдром устранен полностью величина Прогноз<sub>дс</sub> была менее 0,3 условных единиц (соответствует первой линии назначений в лечении).

У пациентов с неясно выраженной динамикой устранения диарейного синдрома, то есть при сокращении числа актов дефекации до 3-5 в сутки величина Прогноз<sub>дс</sub> находилась в диапазоне от 0,3 до 0,5 условных единиц (соответствует второй линии назначений в лечении).

У пациентов с нулевой или отрицательной динамикой числа дефекаций в сутки Прогноз<sub>дс</sub> составил более 0,5 условных единиц (соответствует третьей линии назначений в лечении).

На основании клинических наблюдений было подтверждено, что у пациентов с полным устранением диарейного синдрома улучшения наступили на фоне лечения в соответствии со схемой первой линии терапии.



Пациентам с несущественным сокращением выраженности диарейного синдрома потребовался переход от первой ко второй линии терапии.

Пациенты с нулевой или отрицательной динамикой диарейного синдрома трудно поддавались лечению, что потребовало использование всех трех линий терапии с повышением доз применяемых лекарственных средств.

Сделан вывод о возможности дифференцированного выбора линии терапии уже при первичном обращении пациента с ЯК на фоне СД 2 типа.

Диагностическая чувствительность разработанной модели составила 90%, диагностическая специфичность – 70,3%, диагностическая эффективность – 78%.

#### 7.4. Оценка достижения клинической ремиссии в исследуемой группе пациентов

При анализе повторных схем назначаемой терапии было выявлено, что среди пациентов коэффициент Прогноз<sub>дс</sub> менее 0,3 условных единиц определялся у 40% пациентов (n = 32), от 0,3 до 0,5 условных единиц – у 45% пациентов (n = 36), более 0,5 условных единиц – у 15% (n = 12), (рисунок 49).

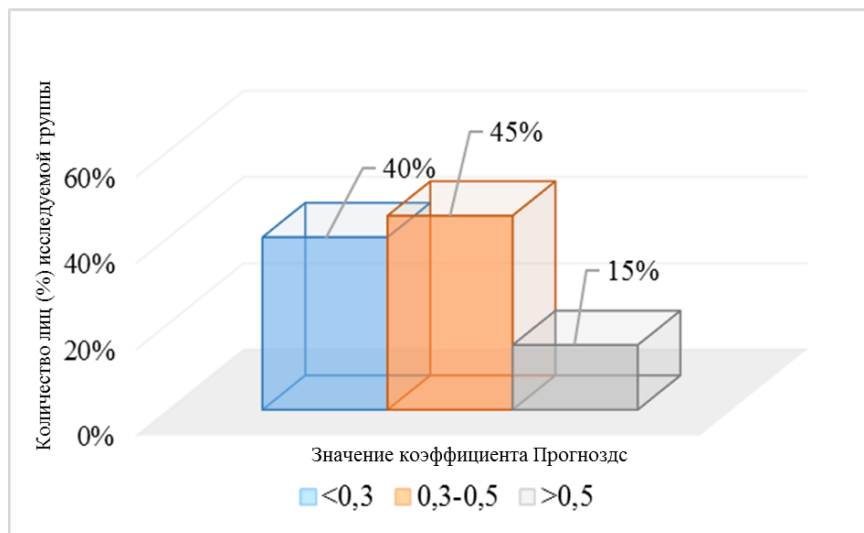


Рисунок 49 – Распределение пациентов в соответствии коэффициенту Прогноз<sub>дс</sub>

По оси X отражено значение коэффициента Прогноз<sub>дс</sub>, по оси Y – количество лиц (%) исследуемой группы.

При повторном назначении линий терапии достижение клинической ремиссии в течение 12 месяцев при анализе данных амбулаторных карт было выявлено в 78,1% случаев ( $n = 25$ ) при  $\text{Прогноз}_{\text{дс}} < 0,3$ , в 66,7% случаев ( $n = 24$ ) при  $0,3 < \text{Прогноз}_{\text{дс}} < 0,5$ , в 50% случаев ( $n = 6$ ) при  $\text{Прогноз}_{\text{дс}} > 0,5$ , (рисунок 50). В качестве патогенетической, симптоматической терапии были использованы антибактериальные лекарственные средства (рифаксимин, метронидазол), спазмолитические средства (мебеверин, дротаверин), для коррекции анемического синдрома – сульфат/гидроксид железа (III) в парентеральных формах.

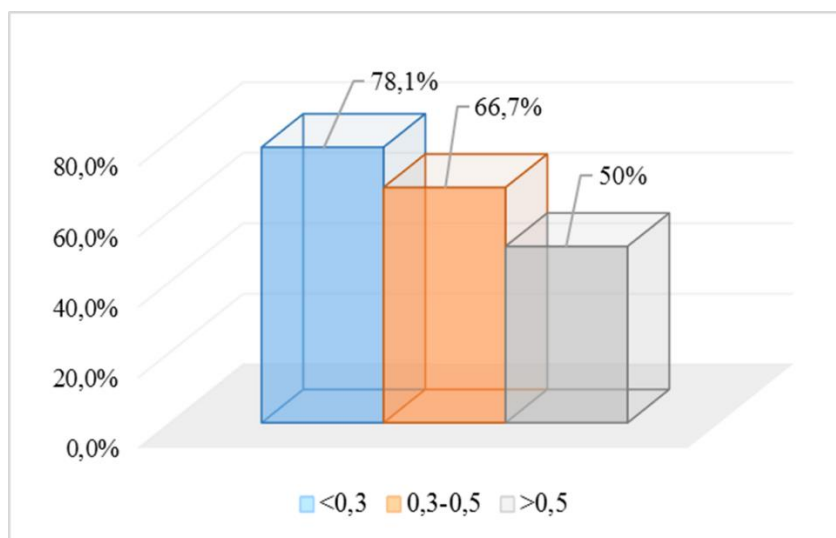


Рисунок 50 – Оценка достижения клинической ремиссии у исследуемой группы пациентов

По оси X отражено значение коэффициента  $\text{Прогноз}_{\text{дс}}$ , по оси Y – количество лиц (%) исследуемой группы, достигших ремиссии симптомов.

В результате анализа частоты диарейного синдрома при возникновении последующих атак ЯК выявлено, что у 88,75% ( $n = 71$ ) его выраженность составила 3 – 5 раз/сутки, у 11,25% ( $n = 9$ ) – 6 – 9 раз/сутки, (рисунок 51).

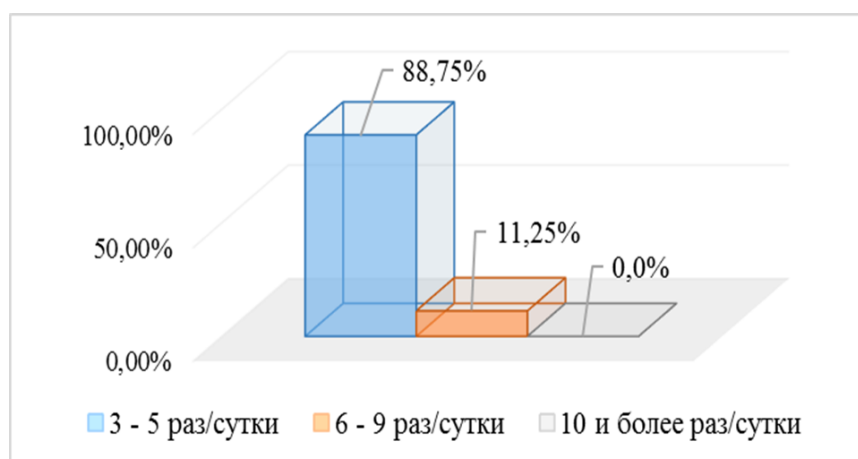


Рисунок 51 – Оценка выраженности диарейного синдрома у исследуемой группы пациентов после назначаемой терапии

По оси X отражена частота диарейного синдрома/сутки, по оси Y – количество лиц (%) исследуемой группы.

В результате анализа повторных назначении лекарственной терапии, по данным амбулаторных карт пациентов, достижение клинической ремиссии и отсутствие повторных атак в течение 12 месяцев было выявлено в 77,5% случаев, что превышает исходные показатели в 2 и более раз.

Среди пациентов, принимающих сахароснижающие препараты группы ИДПП – 4 в моно-/комбинированной терапии, достижение целевых значений гликемического профиля отмечалось чаще в 2,5 раза, что позволяет предположить положительное влияние на «метаболический» кластер комбинированной терапии СД 2 типа (бигуаниды и ИДПП – 4).

При анализе уровня СРБ у пациентов с ЯК и СД 2 типа медиана признака  $Me = 7,5$  мг/л [IQR 5,5; 12,5]. Минимальное значение СРБ – 5 мг/л, максимальное – 29 мг/л. Среди пациентов с ЯК легкой степени тяжести и СД 2 типа медиана значений СРБ составила  $Me = 5,5$  мг/л [IQR 5,5; 7,5], при ЯК средней степени тяжести и СД 2 типа  $Me = 11$  мг/л [IQR 9,5; 12,8], при ЯК тяжелой степени тяжести и СД 2 типа  $Me = 21$  мг/л [18,5; 25,8]. При попарном сравнении исследуемых показателей в данных группах медианы признака статистически значимо различались среди пациентов с легкой и средней степенью тяжести ЯК ( $p = 0,001$ ), а также среди пациентов с легкой и тяжелой степенью тяжести ЯК ( $p = 0,0005$ ), (рисунок 52).

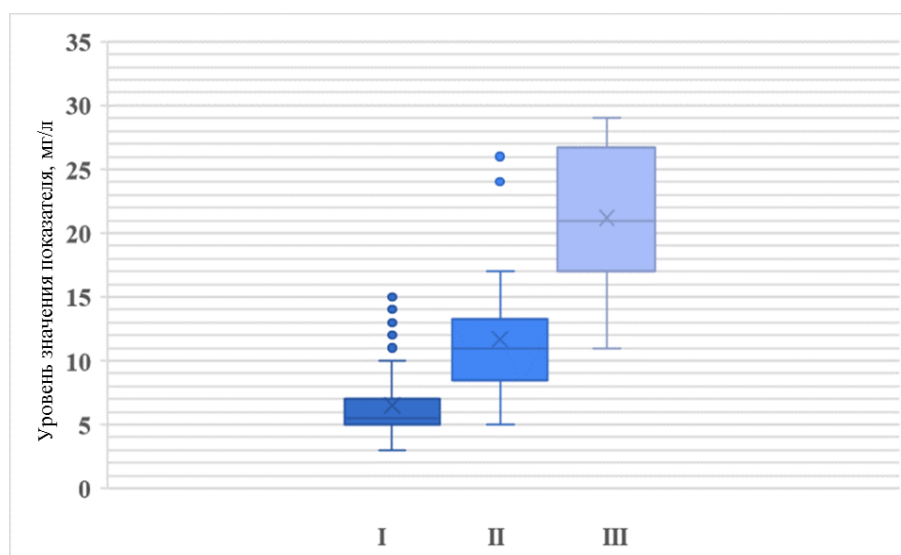


Рисунок 52 – Оценка уровня СРБ у пациентов с ЯК и СД 2 типа после назначаемой терапии

По оси X отражены исследуемые группы лиц по степени тяжести ЯК, по оси Y – уровень значения показателя (мг/л).

Примечание: I – легкая степень тяжести, II – средняя степень тяжести, III – тяжелая степень тяжести. Границы прямоугольников – 25, 75 перцентили (нижний и верхний квантили), горизонтальная ось внутри которых отражает значение медианы (Me). От них в стороны отходят графические обозначения («усы»), показывающие минимальные и максимальные значения данного показателя.

При анализе уровня скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в исследуемой группе пациентов была установлена медиана данного показателя  $Me = 20$  мм/ч [IQR 15,8; 26,5]. Среди пациентов с ЯК легкой степени тяжести и СД 2 типа медиана значений СОЭ составила  $Me = 17,5$  мм/ч [IQR 15,5; 20,5], при ЯК средней степени тяжести и СД 2 типа  $Me = 25$  мм/ч [IQR 20,3; 28,2], при ЯК тяжелой степени тяжести и СД 2 типа  $Me = 29,5$  мм/ч [28,5; 31,5]. При попарном сравнении исследуемых показателей в данных группах медианы признака статистически значительно различались среди пациентов с легкой и средней степенью тяжести ЯК ( $p = 0,0002$ ), а также среди пациентов с легкой и тяжелой степенью тяжести ЯК ( $p = 0,001$ ), (рисунок 53).

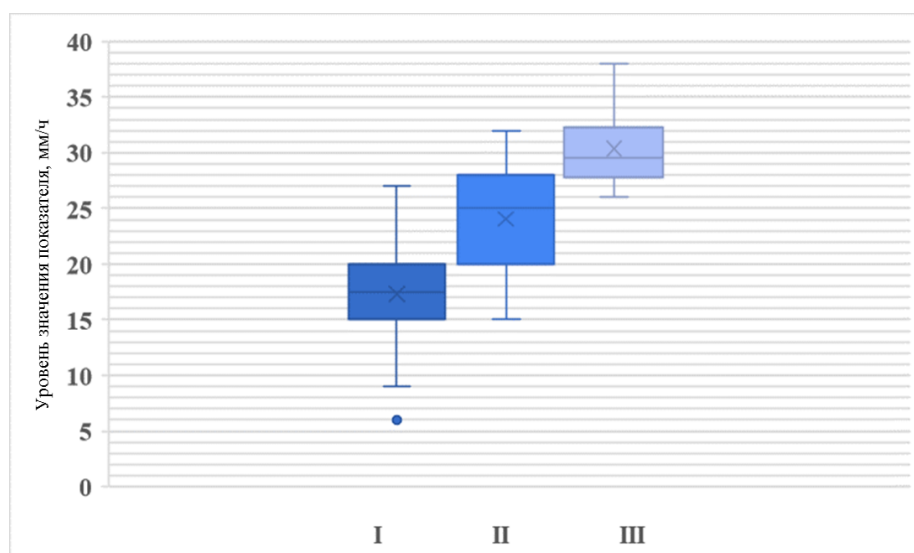


Рисунок 53 – Оценка уровня СОЭ у пациентов с ЯК и СД 2 типа после назначаемой терапии

По оси X отражены исследуемые группы лиц по степени тяжести ЯК, по оси Y – уровень значения показателя (мм/ч).

Примечание: I – легкая степень тяжести, II – средняя степень тяжести, III – тяжелая степень тяжести. Границы прямоугольников – 25, 75 перцентили (нижний и верхний квартили), горизонтальная ось внутри которых отражает значение медианы (Me). От них в стороны отходят графические обозначения («усы»), показывающие минимальные и максимальные значения данного показателя.

При анализе уровня лейкоцитов у пациентов с ЯК и СД 2 типа медиана признака  $Me = 7,2 \cdot 10^9$  г/л [IQR 5,8; 8,7], при референсном значении ( $4 - 9 \cdot 10^9$  г/л). Минимальное значение уровня лейкоцитов –  $3,6 \cdot 10^9$  г/л, максимальное –  $17 \cdot 10^9$  г/л. Среди пациентов с ЯК легкой степени тяжести и СД 2 типа медиана значений уровня лейкоцитов составила  $Me = 6,6 \cdot 10^9$  г/л [IQR 5,7; 8,5], при ЯК средней степени тяжести и СД 2 типа  $Me = 7,4 \cdot 10^9$  г/л [IQR 6,1; 8,2], при ЯК тяжелой степени тяжести и СД 2 типа  $Me = 12 \cdot 10^9$  г/л [10,5; 13,5]. При попарном сравнении исследуемых показателей в данных группах медианы признака статистически значимо различались среди пациентов с средней и тяжелой степенью тяжести ЯК ( $p = 0,034$ ), (рисунок 54).

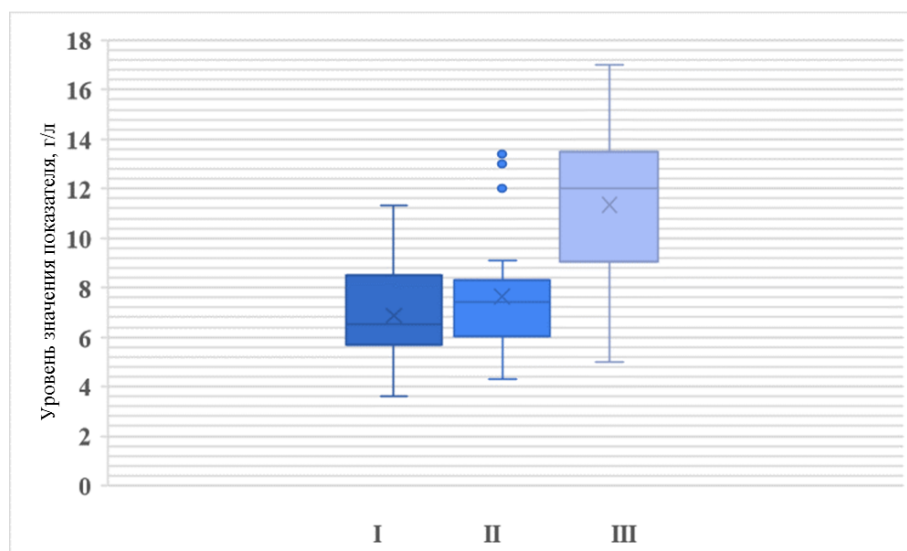


Рисунок 54 – Оценка уровня лейкоцитов у пациентов с ЯК и СД 2 типа после назначаемой терапии

По оси X отражены исследуемые группы лиц по степени тяжести ЯК, по оси Y – уровень значения показателя (г/л).

Примечание: I – легкая степень тяжести, II – средняя степень тяжести, III – тяжелая степень тяжести. Границы прямоугольников – 25, 75 перцентили (нижний и верхний квартили), горизонтальная ось внутри которых отражает значение медианы (Me). От них в стороны отходят графические обозначения («усы»), показывающие минимальные и максимальные значения данного показателя.

При анализе уровня гемоглобина (Hb) у пациентов с ЯК и СД 2 типа установлена медиана признака  $Me = 120$  г/л [IQR 110,5; 127,5], при референсном значении (120 – 160 г/л). Минимальное значение Hb – 96 г/л, максимальное – 145 г/л. Среди пациентов с ЯК легкой степени тяжести и СД 2 типа медиана значений уровня Hb составила  $Me = 122$  г/л [IQR 119,5; 130,5], при ЯК средней степени тяжести и СД 2 типа  $Me = 120$  г/л [IQR 110,5; 125,5], при ЯК тяжелой степени тяжести и СД 2 типа  $Me = 109$  г/л [105,5; 121,5]. При попарном сравнении исследуемых показателей в данных группах медианы признака статистически значимых различий получено не было ( $p > 0,05$ ), (рисунок 55).

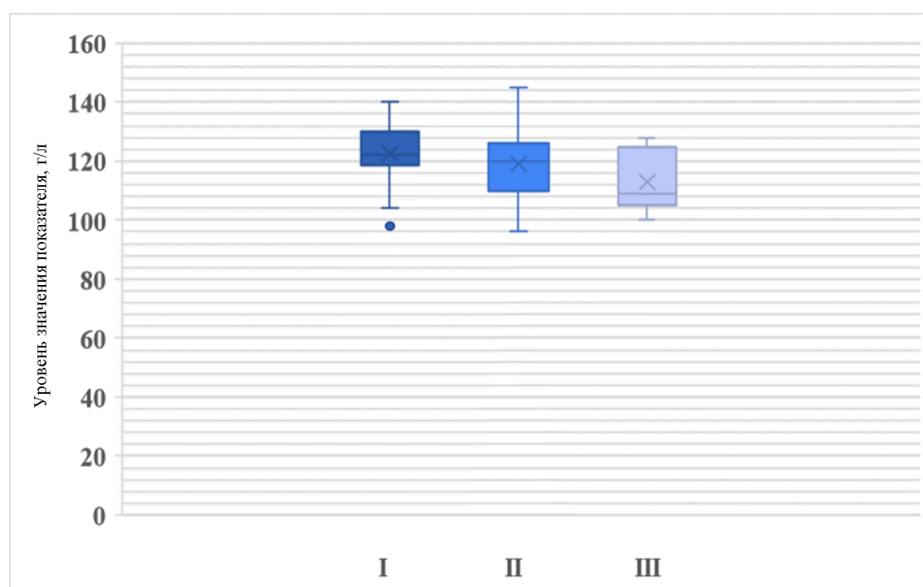


Рисунок 55 – Оценка уровня гемоглобина (Hb) у пациентов с ЯК и СД 2 типа после назначаемой терапии

По оси X отражены исследуемые группы лиц по степени тяжести ЯК, по оси Y – уровень значения показателя (г/л).

Примечание: I – легкая степень тяжести, II – средняя степень тяжести, III – тяжелая степень тяжести. Границы прямоугольников – 25, 75 перцентили (нижний и верхний квартили), горизонтальная ось внутри которых отражает значение медианы (Me). От них в стороны отходят графические обозначения («усы»), показывающие минимальные и максимальные значения данного показателя.

При анализе уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) у пациентов с ЯК и СД 2 типа медиана признака Me = 6,2 % [IQR 6,1; 7,4], при референсном значении (<6,0%). Минимальное значение HbA1C – 5%, максимальное – 8%. Среди пациентов с ЯК легкой степени тяжести и СД 2 типа медиана значений HbA1C составила Me = 6,5 % [IQR 6,0; 7,5], при ЯК средней степени тяжести и СД 2 типа Me = 6,1% [IQR 6,0; 6,5], при ЯК тяжелой степени тяжести и СД 2 типа Me = 6,4 % [6,1; 6,5]. При попарном сравнении исследуемых показателей в данных группах медианы признака статистически значимых различий получено не было ( $p > 0,05$ ), (рисунок 56).

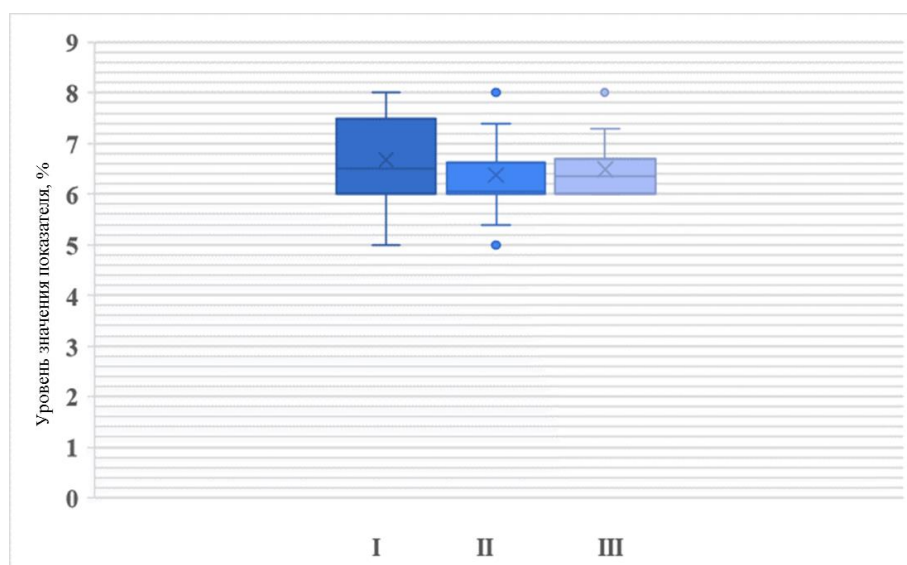


Рисунок 56 – Оценка уровня HbA1C у пациентов с ЯК и СД 2 типа после назначаемой терапии

По оси X отражены исследуемые группы лиц по степени тяжести ЯК, по оси Y – уровень значения показателя (%).

Примечание: I – легкая степень тяжести, II – средняя степень тяжести, III – тяжелая степень тяжести. Границы прямоугольников – 25, 75 перцентили (нижний и верхний квантили), горизонтальная ось внутри которых отражает значение медианы (Me). От них в стороны отходят графические обозначения («усы»), показывающие минимальные и максимальные значения данного показателя.

При анализе лабораторных показателей в исследуемой выборке после назначаемой терапии, медианы СРБ, СОЭ, лейкоцитов, гемоглобина, HbA1C в отдельных группах достигали референсных значений (77,5% случаев), в остальных случаях отмечалась нормализация показателей по сравнению с исходным уровнем (22,5%).

При оценке бета разнообразия ( $\beta$ ) кишечной микробиоты в отношении достижения целевых значений гликемического профиля, достоверно значимых изменений выявлено не было, что может быть связано с активным воздействием бактерий воспалительного кластера и развития симптомов ЯК и позволяет рассматривать основное заболевание как один из факторов риска возникновения и прогрессирования СД 2 типа (рисунок 57).





Рисунок 57 – Роль микробиоты кишечника в прогрессировании симптомов ЯК на фоне СД 2 типа

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с поставленной целью в данной работе были изучены диагностические возможности влияния кишечной микробиоты на развитие ЯК на фоне СД 2 типа, что позволило повысить эффективность лечебных мероприятий с достижением клинической ремиссии и отсутствием повторных атак в течение 12 месяцев.

В настоящее время отсутствуют рекомендации по использованию комплексного изучения микробиоты кишечника как одного из ведущих факторов в развитии ЯК, в том числе при метаболических нарушениях. Наличие коморбидных состояний у лиц молодого и среднего возраста носит достаточно массовый характер в структуре хронических неинфекционных заболеваний. Ассоциация ЯК и СД 2 типа является значимой медико – социальной проблемой, что требует поиска новых ранних диагностических маркеров, способствующих своевременной коррекции лечебных мероприятий, достижению целевых показателей.

В клинической практике изучение микробиоты кишечника является только лишь вспомогательным компонентом диагностики при подборе патогенетической и симптоматической терапии при различной степени тяжести ЯК.

При оценке индекса бета ( $\beta$ ) разнообразия у соматически здоровых лиц и пациентов с ЯК и СД 2 типа были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,03$ ). Основными типами бактерий у обеих групп пациентов являлись *Firmicutes*, *Bacteroidota*, *Actinobacteroidota*, *Fusobacteriota*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobiota*. При этом, у пациентов с ЯК и СД 2 типа отмечалось увеличение представителей типа *Firmicutes*. При оценке преобладающих таксонов, наблюдалось увеличение численности бактерий при ЯК и СД 2 типа, участвующих в углеводном обмене (*Dorea spp.*, *Agathobacter spp.*), что отражает роль микробиоты кишечника в патогенезе воспаления и вероятного развития СД 2 типа.

При анализе литературных данных отечественных и зарубежных авторов, были выявлены представители бактерий, изменение численности которых наиболее часто ассоциировалось с развитием воспалительных изменений в

слизистой оболочке кишечника при ЯК (*Roseburia spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Anaerostipes spp.*, *Phascolobacterium spp.*, *Bilophila spp.*, *Methanobrevibacter spp.*), при возникновении СД 2 типа (*Blautia spp.*, *Akkermansia spp.*, *Dorea spp.*, *Prevotella spp.*, *Alistipes spp.*, *Collinsella spp.*, *Agathobacter spp.*, *Lachnospira spp.*).

Данные изменения способны возникать вследствие нарушения образования  $\beta$ -окисления бутирата и его разрушения, цитотоксических продуктов распада бактерий сульфатредуцирующих групп (*Bilophila spp.*), которые способны усугублять повреждение эпителиального барьера кишечника, за счет использования водорода, лактата, углекислого газа в качестве основного субстрата для образования метана и постоянной конкуренции с бактериями, потребляющими водород [81; 82; 145]. Участие *Methanobrevibacter spp.* в процессе расщепления пищевых волокон, напрямую влияет на иммунные клетки организма и выработку пептидов, с последующей активацией ФНО –  $\alpha$  и  $\alpha 4\beta 7$ -интегрина, что влияет на миграцию Т – хелперов (ТХ) и способствует воспалению в слизистой оболочке кишечника [104; 61; 47]. При аномалии Toll – like рецепторов происходит активация Th2, которая приводит к деструкции слизистой оболочки из – за воздействия провоспалительных цитокинов [152]. Это влечет за собой активацию мультисистемного воспаления и прогрессирование аутоагрессии. В нашем исследовании отмечено увеличение численности *Bilophila spp.*, *Methanobrevibacter spp.* у пациентов с ЯК и ЯК на фоне СД 2 типа по сравнению с группой соматически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), что подтверждает их роль в развитии воспаления в слизистой оболочке кишечника. Определена прямая корреляционная связь между численностью *Methanobrevibacter spp.* и уровнем лейкоцитов у пациентов с ЯК различной степени тяжести на фоне СД 2 типа ( $p < 0,05$ ).

Снижение представителей *Bifidobacterium spp.* – молочно – кислых бактерий ассоциируется с развитием ВЗК. Представители данного рода выделяют лактат и ацетат, которые используются другими бактериями для производства основного метаболита – бутирата, а также обладают иммуномодулирующим, противовоспалительным свойствами. В других исследованиях выявлено высокое

значение данного рода бактерий, что ассоциировано с увеличением клеток Th17, а также физической адгезией к кишечному эпителию [107; 91]. При исследовании биомаркеров кишечной микробиоты выявлено статистически значимое различие в повышении уровня *Bifidobacterium spp.* у пациентов с ЯК по сравнению с группой пациентов с ЯК и СД 2 типа ( $p = 0,0012$ ).

Снижение численности основных бутират – производителей (*Roseburia spp.*, *Faecalibacterium spp.*) ассоциировано с активацией воспалительного процесса. Данные бактерии обладают противовоспалительными свойствами, участвуют в регуляции иммунной системы и связаны с защищенностью слизистой оболочки кишечника от воздействия негативных факторов [38; 77; 140]. В нашем исследовании определено снижение рода *Roseburia* у лиц с ЯК и ЯК на фоне СД 2 типа по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ), но при этом отмечался нормальный уровень рода *Faecalibacterium* во всех исследуемых группах. Определена прямая корреляционная связь между численностью *Roseburia spp.* и уровнем СОЭ, СРБ у пациентов с ЯК различной степени тяжести на фоне СД 2 типа ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с ЯК отмечается высокое значение *Clostridium spp.*, которая обладает свойством миграции в кровоток через воспаленную слизистую оболочку кишечника, что увеличивает риск возникновения вторичных инфекций и развития бактериемии [111]. Также диагностируется рост бактерий рода *Escherichia*. Большинство их видов являются комменсалами, распространенными членами микробиоты кишечника, обеспечивающими устойчивость к патогенным штаммам. *Escherichia coli* в высокой концентрации может быть ассоциирована с деградацией муцина и увеличением кишечной проницаемости [106]. Клиническое значение отмечается при росте патогенных видов, которое отмечается у пациентов с ВЗК [42; 34]. При определении представителей патогенного и условно – патогенного кластеров выявлено увеличение рода *Clostridium* у пациентов с ЯК и ЯК на фоне СД 2 типа. Статистически значимые различия при сравнении уровня *Escherichia spp.* отмечены между значениями в группах пациентов с ЯК и пациентов с ЯК и СД 2 типа ( $p = 0,02$ ).

Биомаркером микробиоты кишечника, который принимает участие в развитии метаболических нарушений является *Akkermansia spp.* Данная бактерия использует муцин в качестве источника питания, играет важную роль в регуляции образования слизи в кишечнике, поддерживая барьерную функцию [49]. Отмечается активное участие в гомеостазе глюкозы. При избыточном росте происходит снижение толщины муцинового слоя и ослабление защитного слизистого барьера, что способствует развитию метаболических нарушений, в том числе СД 2 типа [112; 148]. Статистически значимые различия при сравнении уровня *Akkermansia spp.* выявлены у пациентов с ЯК и пациентов с ЯК на фоне СД 2 типа ( $p = 3.8e-06$ ).

Высокая представленность численности *Dorea spp.*, *Blautia spp.*, также может ассоциироваться с развитием метаболических нарушений [90; 36]. *Dorea spp.* в пределах референсных значений является частью здоровой микробиоты кишечника. Отмечается ее участие в образовании газов, которые необходимы для жизнедеятельности бактерий рода *Blautia*. Повышение значений данных микроорганизмов ассоциируется с развитием метаболических нарушений, повышенной кишечной проницаемостью [89; 128; 56]. Статистически значимые различия при сравнении уровня *Dorea spp.* и *Blautia spp.* определены в группах пациентов с ЯК и пациентов с ЯК и СД 2 типа ( $p = 1.6e-05$ ), ( $p = 3.2e-05$ ) соответственно.

Определение высоких значений *Prevotella spp.* ассоциировано с активным процессом переваривания жестких пищевых волокон (ксилан и гемицеллюлоза). Известны штаммы – воспалительные патогенобиоты, обладающие способностью к активному росту и стимуляции Th17 – опосредованного иммунного воспаления в слизистой оболочке кишечника [113]. Полиморфизмы некоторых генов напрямую связаны с формированием микробиома, что влияет на индивидуальные вариации родо – видового биоразнообразия и определяют высокий риск развития метаболических нарушений, наряду с повышенным значением *Alistipes spp.*, *Collinsella spp.*, *Agathobacter spp.*, *Lachnospira spp.* В нашем исследовании статистически значимых различий при определении уровней *Prevotella spp.*,

*Alistipes spp.* среди пациентов с ЯК и ЯК на фоне СД 2 типа получено не было ( $p = 0,91$ ),  $p = 0,89$  соответственно). При оценке численности родов *Collinsella*, *Agathobacter*, *Lachnospira* выявлено статистически значимое различие между исследуемыми группами ( $p = 0,008$ ,  $p = 8.8e-05$ ,  $p = 0,0018$  соответственно). Определены прямые корреляционные связи между численностью *Agathobacter spp.*, *Akkermansia spp.*, *Lachnospira spp.* и уровнем глюкозы у пациентов с ЯК и СД 2 типа ( $p < 0,05$ ).

Вовлеченность микробиоты и ее метаболитов способствует изменению численности индекса биоразнообразия, за счет роста бактерий воспалительного (*Bilophila spp.*, *Methanobrevibacter spp.*) и «метаболического» (*Blautia spp.*, *Akkermansia spp.*, *Dorea spp.*, *Prevotella spp.*, *Alistipes spp.*, *Collinsella spp.*, *Agathobacter spp.*, *Lachnospira spp.*) кластеров. При оценке родового состава определяются достоверно значимые различия между пациентами с ЯК в зависимости от степени тяжести основного заболевания (*Roseburia spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Anaerostipes spp.*, *Phascolactobacterium spp.*), ( $p < 0,05$ ). Отмечается доминирующий рост бактерий, участвующих в углеводном и липидном обменах, что влечет за собой не только прогрессирование течения основного заболевания, но и отсутствие достижения целевых показателей в отношении СД 2 типа (HbA1C), несмотря на регулярный прием сахароснижающих средств с последующим формированием лекарственной резистентности.

Помимо этого, наличие метаболических нарушений способствует прогрессированию аутоиммунного воспаления, увеличению частоты обострений ЯК, росту осложненных форм, ухудшению прогноза и качества жизни пациентов, что требует персонализированного подхода как в диагностике, так и в лечении заболеваний. Определение численности представителей кишечной микробиоты, оценка родовидового биоразнообразия может служить вспомогательным диагностическим критерием, способствующим своевременной верификации диагноза для пациентов с ЯК на фоне СД 2, а также другой коморбидной патологии. Использование результатов 16S рРНК генетического секвенирования в качестве

вспомогательного инструмента в лечении ЯК с коморбидным фоном в данных отечественных и зарубежных авторов, не представлено.

Известен способ определения риска развития воспалительного заболевания кишечника по характеристике метаболитов [45]. Данная методика основана на определении уровня метаболитов с последующим расчетом коэффициента риска развития ВЗК. Но при этом, отсутствует определение выработки активных метаболитов представителей кишечной микробиоты, способных подавлять заявленные агенты, что напрямую влияет на снижение чувствительности и уменьшению эффективности.

Также известен способ использования *Faecalibacterium prausnitzii* и *Desulfovibrio piger* для применения при лечении или предупреждении диабета и заболеваний кишечника [44]. Авторами предложено применение бактерий штамма *Faecalibacterium prausnitzii* и бактериального штамма *Desulfovibrio piger* для лечения или предупреждения заболеваний, ассоциированных с пониженным или низким числом бактерий *Faecalibacterium prausnitzii*. Применение штамма *Desulfovibrio piger* при лечении или предупреждении заболевания, ассоциированного с пониженными уровнями бутирата в качестве акцептора электронов с целью продукции бутирата посредством синергетического действия штаммов *Desulfovibrio piger* и *Faecalibacterium prausnitzii*. Не учтены данные о том, что *Desulfovibrio spp.* является провоспалительным штаммом в отношении развития других хронических заболеваний, длительное использование которого может отягощать симптомы аутоиммунного поражения (ЯК), не учтена выработка бутирата и другими бактериями (*Roseburia spp.*, *Bacteroides spp.*), достаточная концентрация которых также благоприятно влияет на состояние слизистой оболочки кишечника, но при этом не имеет побочных эффектов.

Анализ амбулаторных карт пациентов с определением данных предыдущих атак ЯК демонстрирует, что у 32,5% (n = 26) пациентов достижение клинической ремиссии отмечается в течение 3 – х месяцев, у остальных пациентов (67,5%, n = 54) в данный период встречается развитие диарейного и/или анемического

синдромов. Это диктует необходимость формирования модели прогнозирования выраженности симптомов у пациентов с ЯК на фоне СД 2 типа.

Предложенный нами способ прогнозирования тяжести вероятного обострения ЯК на фоне СД 2 типа в зависимости от динамики выраженности частоты диарейного синдрома с использованием количественного значения представителей кишечной микробиоты, отражает ее роль в воспалительном процессе в слизистой оболочке кишечника. В результате определения индекса (вероятность возникновения тяжелых форм ЯК на фоне СД 2 типа, основанного на определении динамики выраженности частоты диарейного синдрома с использованием количественного значения представителей кишечной микробиоты) может производиться дифференцированный выбор линий терапии, что способствует индивидуальному подбору в тактике ведения пациента.

Вывод проверен на основе оценки динамики устранения диарейного синдрома в группе исследуемых лиц при последующих атаках ЯК по данным амбулаторных карт с использованием формулы прогноза.

При анализе повторных протоколов назначений в соответствии с коэффициентом прогноза и схемой назначений, достижение клинической ремиссии в течение 12 месяцев выявлено в 78,1% случаев ( $n = 25$ ) при  $\text{Прогноз}_{\text{дс}} < 0,3$ , в 66,7% случаев ( $n = 24$ ) при  $0,3 < \text{Прогноз}_{\text{дс}} < 0,5$ , в 50% случаев ( $n = 6$ ) при  $\text{Прогноз}_{\text{дс}} > 0,5$ . При оценке частоты диарейного синдрома при возникновении последующих атак ЯК определено, что у 88,75% ( $n=71$ ) его выраженность составила 3 – 5 раз/сутки, у 11,25% ( $n = 9$ ) – 6 – 9 раз/сутки, что достоверно ниже по сравнению с исходными данными.

При анализе лабораторных показателей в исследуемой выборке медианы СРБ, СОЭ, лейкоцитов, гемоглобина, HbA1C в отдельных группах достигали референсных значений, в остальных случаях отмечалась нормализация показателей по сравнению с исходным уровнем.

Достижение клинической ремиссии и отсутствие повторных атак в течение 12 месяцев было выявлено в 77,5% случаев, что превышает исходные показатели в 2 и более раз.



Изучение изменения состава микробиоты кишечника определяет новые патогенетические особенности развития ЯК и СД 2 типа, которые демонстрируют значимость данного метода, что может служить важным вспомогательным алгоритмом диагностики на амбулаторном этапе.

## ВЫВОДЫ

1. Клинико – функциональные характеристики, а также изменения родового состава, бета ( $\beta$ ) биоразнообразия в результате генетического секвенирования у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа статистически значимо отличаются по сравнению с соматически здоровыми пациентами и пациентами с язвенным колитом без сахарного диабета 2 типа ( $p < 0,05$ ).

2. Представители бактерий, влияющие на степень тяжести язвенного колита (*Roseburia spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Anaerostipes spp.*, *Phascolobacterium spp.*), развитие нарушений углеводного обмена (*Blautia spp.*, *Akkermansia spp.*, *Dorea spp.*, *Prevotella spp.*, *Alistipes spp.*, *Collinsella spp.*, *Agathobacter spp.*, *Lachnospira spp.*), ассоциированные с воспалением в слизистой оболочке кишечника (*Bilophila spp.*, *Methanobrevibacter spp.*), ( $p < 0,05$ ), демонстрируют роль кишечной микробиоты в патогенезе язвенного колита на фоне сахарного диабета 2 типа как вспомогательного инструмента диагностики без инвазивного вмешательства в период ремиссии на амбулаторном этапе.

3. Разработанная модель прогнозирования тяжести вероятного обострения язвенного колита на фоне сахарного диабета 2 типа, в основе которой лежит определение динамики выраженности частоты диарейного синдрома с использованием количественного значения представителей кишечной микробиоты, определяет дифференцированный подбор ступеней терапии, позволяющих достичь клинической ремиссии (в 68,8% случаев).

4. Проспективное наблюдение на амбулаторном этапе в отношении развития атак язвенного колита на фоне сахарного диабета 2 типа после дифференцированного подбора терапии выявило наступление полной клинической ремиссии в течение 3-х месяцев, а также снижение развития повторных атак язвенного колита в течение последующих 12 месяцев с нормализацией лабораторных показателей (77,5% случаев).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Уточнено, что определение численности родо – видового состава микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа вне зависимости от времени возникновения симптомов, степени тяжести, с целью оценки риска прогнозирования тяжести вероятного обострения язвенного колита, коррекции назначенного лечения на амбулаторном этапе, является основой для проведения 16S рРНК генетического секвенирования.

2. В клинической практике целесообразно определять представителей микробиоты кишечника для своевременной верификации диагноза язвенного колита, раннего начала медикаментозной терапии, что позволяет уменьшить развитие осложненных форм, а также способствует снижению уровня затрат на лечение данных групп пациентов.

3. Для достижения сроков ремиссии язвенного колита следует использовать предложенную модель прогнозирования тяжести вероятного обострения с определением биомаркеров кишечной микробиоты. Расчет коэффициента вероятности наступления атаки язвенного колита способствует деэскалации терапии, увеличению сроков нахождения на стартовой ступени назначений без использования дорогостоящих препаратов (моноклональных антител).

4. Для своевременной коррекции лекарственной терапии необходимо повторное изучение генетического биоразнообразия микробиоты кишечника с использованием 16S рРНК секвенирования, что может свидетельствовать о динамике изменений в ходе полученного лечения.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ

Дальнейшая перспектива исследования – систематическое исследование биомаркеров кишечной микробиоты с последующим динамическим наблюдением пациентов на амбулаторном этапе в сочетании со сбором данных, частотой возникновения обострений, тактикой медикаментозной коррекции, что позволит наиболее точно определять алгоритм ведения пациентов с язвенным колитом и сахарным диабетом 2 типа.

Кроме того, в будущих работах необходимо проанализировать возможности использования 18S рРНК секвенирования, исследовать вирусную нагрузку (в том числе, COVID – 19) как одного из важных маркеров, влияющего на развитие аутоагрессии в слизистой оболочке кишечника, оценить влияние метаболитов микробиоты на уровне не только родового, но и видового составов. Помимо этого, необходимо изучение контроля показателей гликемического профиля и дальнейший поиск маркеров, определяющих вероятную резистентность к группам сахароснижающих средств.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ЖКТ – желудочно – кишечный тракт

ЯК – язвенный колит

СД – сахарный диабет

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИН – инсулиновая недостаточность

ФНО – фактор некроза опухоли

ИЛ – интерлейкины

ОХС – общий холестерин

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ТГ – триглицериды

КЦЖК – короткоцепочные жирные кислоты

СРБ – С – реактивный белок

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ГКС – глюкокортикостероидные средства

5 – АСК – 5 – аминосалициловая кислота

ТМАО – триметиламиноксид

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

ТХ – Т – хелперы

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

СО – стандартное отклонение

ДС – диарейный синдром

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапов, Г. Г. Микробиота – новый орган человека? / Г. Г. Агапов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Том 7, № 6. – С. 1016.
2. Анциферов, М. Б. Современные подходы к терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа неинсулиновыми препаратами / М. Б. Анциферов, О. М. Котешкова, О. В. Духарева. – DOI 10.31550/1727-2378-2021-20-2-30-39 // Доктор.Ру. – 2021. – Том 20, № 2. – С. 30-39.
3. Баранцевич, Н. Е. Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника / Н. Е. Баранцевич, А. О. Конради, Е. П. Баранцевич. – DOI 10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466 // Артериальная гипертензия. – 2019. – Том 25, № 5. – С. 460-466.
4. Бикбавова, Г. Р. Системное воспаление и кардиоваскулярные риски у больных воспалительными заболеваниями кишечника: что необходимо учитывать? / Г. Р. Бикбавова, М. А. Ливзан. – DOI 10.31146/1682-8658-esg-190-6-112-120 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Том 6, № 190. – С. 112-120.
5. Болотова, Е. В. Сравнение диагностических возможностей фекальных и сывороточных маркеров в определении тяжести атаки язвенного колита / Е. В. Болотова, К. А. Юмукян, А. В. Дудникова. – DOI 10.17816/KMJ2022-409 // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Том 103, № 3. – С. 409-417.
6. Бондаренко, В. М. Взаимодействие кишечной микрофлоры с Toll-подобными рецепторами в норме и патологии / В. М. Бондаренко, В. Г. Лиходед // Медицинский вестник Юга России. – 2010. – № 1. – С. 4-8.
7. Васильев, П. В. Роль инструментальных маркеров в оценке микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / П. В. Васильев, Н. П. Ерофеев, А. Н. Шишкин. – DOI 10.24884/1682-6655-2022-

- 21-3-20-25 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Том 21, № 3 (83). – С. 20-25.
8. Висаитова, М. А. Язвенный колит: современные методы лечения / М. А. Висаитова, Х. М. Батаев. – DOI 10.36684/med-2023-24-2-68-78 // Вестник Медицинского института. – 2023. – № 2 (24). – С. 68-78.
  9. Воспалительные заболевания кишечника : учебно-методическое пособие к практическим занятиям и самостоятельной подготовке по внутренним болезням / В. И. Немцов, Р. А. Александрова, В. Г. Волковойнова, Л. Ю. Долинина. – Санкт-Петербург : СПбГМУ, 2014. – 51 с.
  10. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга : монография / Е. И. Хатьков, А. И. Парфенов, О. В. Князев [и др.]. – Москва : ВИТА-ПРЕСС, 2017. – 120 с.
  11. Гаус, О. В. Влияние изменений кишечной микробиоты на течение воспалительных заболеваний кишечника / О. В. Гаус, В. А. Ахмедов // Лечащий врач. – 2018. – № 8. – С. 24.
  12. Демидова, Т. Ю. Дисфункция филонетаболического ядра микробиоты в патогенезе сахарного диабета 2-го типа / Т. Ю. Демидова, М. Д. Ардатская. – DOI 10.47407/ef2021.2.3.0030 // FOCUS Эндокринология. – 2021. – № 3. – С. 16-23.
  13. Демидова, Т. Ю. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа / Т. Ю. Демидова, К. Г. Лобанова, О. Ш. Ойноткинова. – DOI 10.26442/00403660.2020.10.000778 // Терапевтический архив. – 2020. – Том 92, № 10. – С. 97-104.
  14. Демидова, Т. Ю. Кишечная микробиота как эндокринный орган / Т. Ю. Демидова, К. Г. Лобанова, О. Ш. Ойноткинова. – DOI 10.14341/omet12457 // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Том 17, № 3. – С. 299-306.
  15. Демидова, Т. Ю. Метформин : обзор современных доказательных данных и международных рекомендаций / Т. Ю. Демидова, И. Н. Дроздова // Терапия. – 2017. – № 2 (12). – С. 95-100.

16. Демидова, Т. Ю. Почему применение ингибитора НГЛТ-2/НГЛТ-1 канаглифлозина может иметь дополнительные гликемические и негликемические преимущества у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа? / Т. Ю. Демидова, А. С. Кочина. – DOI 10.47407/ef2021.2.3.0038 // FOCUS Эндокринология. – 2021. – № 3. – С. 71-76.
17. Дзгоева, Ф. Х. Кишечная микробиота и сахарный диабет типа 2 / Ф. Х. Дзгоева, Л. В. Егшатын. – DOI 10.24411/2304-9529-2018-13005 // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Том 7, № 3. – С. 55-63.
18. Дифференциальная диагностика гемоколитов у детей : пособие / Р. Н. Манкевич, О. Н. Романова, Н. В. Галькевич [и др.]. – Минск : БГМУ, 2022. – 124 с.
19. Дичева, Д. Т. Патогенетическое и клиническое значение оси «микробиота – кишечник – печень» / Д. Т. Дичева, Д. Н. Андреев. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-7-69-75 // Медицинский совет. – 2022. – Том 16, № 7. – С. 69-75.
20. Дуброва, С. Э. Мультидисциплинарная диагностика неопределенного колита / С. Э. Дуброва, С. М. Лунина, П. А. Коростелева. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-207-213 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 3 (187). – С. 207-213.
21. Изменение кишечного микробиома пациентов с язвенным колитом после трансплантации кишечной микробиоты / А. Ю. Тикунов, В. В. Морозов, А. Н. Швалов [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2020. – Том 24, № 2. – С. 168-175.
22. Изменение кишечной микробиоты как предиктор развития колоректального рака у лиц пожилого возраста: клинический случай / С. Н. Лагутина, А. А. Зуйкова, И. С. Добрынина [и др.]. – DOI 10.17816/clinpract110706 // Клиническая практика. – 2022. – Том 13, № 3. – С. 109-113.



23. Иммунологические маркеры сыворотки и плазмы крови в диагностике воспалительных заболеваний кишечника / Е. Б. Авалуева, И. Г. Бакулин, М. И. Скалинская [и др.]. – DOI 10.18565/therapy.2022.7 // Терапия. – 2022. – Том 8, № 7 (59). – С. 44-53.
24. Использование мезенхимальных стромальных клеток в комплексной терапии язвенного колита / О. В. Князев, А. И. Парфенов, А. Г. Коноплянников, О. Н. Болдырева // Терапевтический архив. – 2016. – Том 88, № 2. – С. 44-48.
25. Кайбышева, В. О. Пробиотики с позиции доказательной медицины / В. О. Кайбышева, Е. Л. Никонов // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Том 8, № 3. – С. 45-54.
26. Климова, Н. В. Возможности лучевых методов исследования в комплексной диагностике болезни Крона и язвенного колита / Н. В. Климова, А. А. Гаус, В. А. Забияка. – DOI 10.34822/2304-9448-2022-1-31-35 // Вестник СурГУ. Медицина. – 2022. – № 1 (51). – С. 31-35.
27. Клинические тесты в первичной врачебной практике / А. А. Пашкова, О. С. Скуратова, Е. Ю. Есина [и др.]. – Москва : Тритон, 2024. – 176 с.
28. Комплексная противовоспалительная терапия острой атаки язвенного колита с применением мезенхимальных стволовых клеток костного мозга / О. В. Князев, А. И. Парфенов, И. Н. Ручкина [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2013. – № 4. – С. 12-19.
29. Корниенко, Е. А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков / Е. А. Корниенко // Медицинский Совет. – 2020. – № 10. – С. 92-100.
30. Купаева, В. А. Профиль пристеночного и полостного микробиома кишечника пациентов с язвенным колитом / В. А. Купаева, И. Д. Лоранская, М. Н. Болдырева // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Том 29, № 3. – С. 49-54.
31. Лагутина, С. Н. Особенности биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и

- метаболическими нарушениями (обзор литературы) / С. Н. Лагутина, А. А. Зуйкова. – DOI 10.29001/2073-8552-2023-38-2-57-63 // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Том 38, № 2. – С. 57-63.
32. Лазебник, Л. Б. Новое понимание роли микробиоты в патогенезе метаболического синдрома / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев // Consilium Medicum. – 2014. – Том 16, № 8. – С. 77-82.
33. «Маркерные» изменения состава микробиоты кишечника у пациентов с нарушениями углеводного обмена / Л. В. Егшатын, О. Н. Ткачева, Д. А. Каштанова [и др.]. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-51-60 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 12 (172). – С. 51-60.
34. Маркеры дисбиоза у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона / Н. А. Данилова, С. Р. Абдулхаков, Т. В. Григорьева [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2019.04.000211 // Терапевтический архив. – 2019. – Том 91, № 4. – С. 13-20.
35. Микробиота : монография / под редакцией Е. Л. Никонова, Е. Н. Поповой. – Москва : Медиа Сфера, 2019. – 256 с.
36. Микробиота кишечника и клинико-лабораторные показатели при метаболическом синдроме / Л. С. Воропаева, Е. И. Ермоленко, А. В. Симаненкова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2022. – Том 24, № 2. – С. 54.
37. Микробиота кишечника как отдельная система организма / Ю. В. Юдина, А. А. Корсунский, А. И. Аминова [и др.]. – DOI 10.17116/dokgastro2019804-05136 // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Том 8, № 4-5. – С. 36-43.
38. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии / С. И. Ситкин, Т. Я. Вахитов, Е. И. Ткаченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Том 1, № 137. – С. 8-30.

39. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом / С. И. Ситкин, Т. Я. Вахитов, Е. И. Ткаченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 7. – С. 4-50.
40. Неинвазивные методы диагностики язвенного колита / Г. Р. Бикбавова, В. А. Ахмедов, Д. Г. Новиков [и др.]. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-114-121 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 8 (180). – С. 114-121.
41. Особенности диагностики и лечения неспецифического язвенного колита / А. А. Луговкина, Л. О. Рудакова, Н. А. Крюкова [и др.]. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-10-16 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Том 64, № 4. – С. 10-16.
42. Особенности микробиоты кишечника при язвенном колите / В. А. Купаева, И. Д. Лоранская, М. Н. Болдырева [и др.]. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-78-85 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 7 (179). – С. 78-85.
43. Особенности разнообразия кишечной микробиоты у пациентов пожилого возраста с метаболическими нарушениями (обзор литературы) / П. А. Чижков, С. Н. Лагутина, Ю. А. Котова [и др.]. – DOI 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-7 // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2023. – Том 9, № 3. – С. 366-382.
44. Патент № 2754367 С2 Соединенные Штаты Америки, МПК С12N 1/21, С12N 1/20, А61К 35/74. Faecalibacterium Prausnitzii и Desulfovibrio Piger для применения при лечении или предупреждении диабета и заболеваний кишечника : № 2018119309 : заявл. 28.10.2016 : опубл. 01.09.2021 / М. Т. Кхан, Ф. Бекхед ; заявитель Метабоген АБ.
45. Патент № 2790941 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/497, G01N 30/02, G01N 30/72. Способ определения риска развития воспалительного

заболевания кишечника по характеристике метаболитов : № 2022105621 : заявл. 02.03.2022 : опубл. 28.02.2023 / И. В. Маев, В. М. Говорун, С. В. Лямина, Н. Б. Захаржевская, Д. А. Кардонский, Д. Н. Конанов, А. С. Силантьев, Д. Н. Андреев ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико – стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

46. Поликлиническая терапия : учебник для вузов / А. А. Зуйкова, А. П. Бабкин, Е. Ю. Есина [и др.] ; ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, кафедра поликлинической терапии ; под редакцией В. И. Болотских. – Воронеж : ВГМУ, 2019. – 772 с.
47. Прогностическое значение полиморфизма генов кишечного интегрина  $\alpha 4\beta 7$  у пациентов с язвенным колитом / И. В. Жилин, Е. Ю. Чашкова, А. А. Жилина, А. В. Марковский. – DOI 10.17116/dokgastro20211003115 // Доказательная гастроэнтерология. – 2021. – Том 10, № 3. – С. 15-20.
48. Результаты оценки микробиоты в условиях экспериментального язвенного поражения толстой кишки / А. Д. Ким, С. А. Лепехова, Е. Ю. Чашкова [и др.]. – DOI 10.20538/1682-0363-2021-1-59-66 // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Том 20, № 1. – С. 59-66.
49. Роль комменсальной кишечной микробиоты в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний: *Akkermansia muciniphila* / Б. А. Шендеров, С. М. Юдин, А. В. Загайнова, М. П. Шевырева. – DOI 10.31146/1682-8658-esg-159-11-4-13 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 11 (159). – С. 4-13.
50. Российские популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, рассчитанные с использованием опросника EQ-5D-3L / Е. А. Александрова, А. Р. Хабибуллина, А. В. Аистов [и др.]. – DOI 10.15372/SSMJ20200314 // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Том 40, № 3. – С. 99-107.

51. Рябкова, В. А. Гиперстимуляция иммунной системы как причина аутоиммунных заболеваний / В. А. Рябкова, Л. П. Чурилов, И. Шенфельд. – DOI 10.15690/vgramn1276 // Вестник РАМН. – 2020. – Том 75, № 3. – С. 204-213.
52. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств / И. И. Дедов, В. А. Ткачук, Н. Б. Гусев [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Том 21, № 5. – С. 364-375.
53. Сахарный диабет 2 типа у взрослых / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Том 23, № 2S. – С. 4-102.
54. Сахарный диабет 2 типа у взрослых : клинические рекомендации / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.]. – Москва : Пи Квадрат, 2023. – 228 с.
55. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022661505 Российская Федерация. Калькулятор индекса активности язвенного колита (индекса Мейо) : № 2022660682 : заявл. 06.06.2022 : опубл. 22.06.2022 / Бугаева О. Г., Крылова И. А., Крылов Д. М. ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет».
56. Севастьянова, М. Н. Кишечная микробиота как маркер метаболических нарушений / М. Н. Севастьянова, А. Ю. Подгорская // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2021. – № 1 (46). – С. 107-108.
57. Сиканова, А. В. Современные способы диагностики неспецифического язвенного колита / А. В. Сиканова // Студенческий форум. – 2022. – № 19-1 (198). – С. 26-29.
58. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус / В. И.

- Симаненков, И. В. Маев, О. Н. Ткачева [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-2758 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Том 20, № 1. – С. 2758.
59. Сеницын, В. С. Роль микробиоты кишечника в развитии метаболического синдрома / В. С. Сеницын // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2021. – № 1 (46). – С. 108-110.
60. Ситкин, С. И. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии / С. И. Ситкин, Т. Я. Вахитов, Е. В. Демьянова. – DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425 // Альманах клинической медицины. – 2018. – Том 46, № 5. – С. 396-425.
61. Сложные вопросы лечения воспалительных заболеваний кишечника в реальной клинической практике / Е. Ю. Евдокимова, О. В. Чеснокова, И. Л. Мухина [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 76-79.
62. Современные представления о патогенезе сахарного диабета 2-го типа / Д. В. Куркин, Е. И. Морковин, Д. А. Бакулин [и др.]. – DOI 10.19163/1994-9480-2022-19-4-34-49 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Том 19, № 4. – С. 34-49.
63. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований / Е. А. Белоусова, Д. И. Абдулганиева, О. П. Алексеева [и др.]. – DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463 // Альманах клинической медицины. – 2018. – Том 46, № 5. – С. 445-463.
64. Сужаева, Л. В. Бактерии рода *Enterobacter* в микробиоте кишечника / Л. В. Сужаева, Е. В. Войтенкова // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням

- имени академика В.И. Покровского, Москва, 27-29 марта 2023 года. – Москва : Медицинское Маркетинговое Агентство, 2023. – С. 212.
65. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования) / И. Л. Халиф, М. В. Шапина, А. О. Головенко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Том 28, № 3. – С. 54-62.
66. Толл-подобные рецепторы в патофизиологии ожирения / О. Ю. Кытикова, Т. П. Новгородцева, Ю. К. Денисенко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Том 17, № 1. – С. 56-63.
67. Ушанова, Ф. О. Сложности дифференциальной диагностики сахарного диабета 2 типа в клинической практике / Ф. О. Ушанова, М. Я. Измайлова, В. М. Плахотняя // РМЖ. – 2020. – Том 28, № 12. – С. 14-16.
68. Фадеенко, Г. Д. Микробиом человека: общая информация и клиническое значение эубиоза пищеварительного канала / Г. Д. Фадеенко, Я. В. Никифорова // Современная гастроэнтерология. – 2019. – № 5 (109). – С. 65-74.
69. Хавкин, А. И. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот / А. И. Хавкин, Г. В. Волынец, Н. А. Никитин. – DOI 10.20953/1817-7646-2020-1-53-60 // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Том 15, № 1. – С. 53-60.
70. Хирургическое лечение язвенного колита. Страницы истории / О. В. Князев, Т. В. Шкурко, А. В. Варданян, Р. И. Романов. – DOI 10.32687/0869-866X-2021-29-s2-1358-1367 // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – Том 29, № 2. – С. 1358-1367.
71. Шагиахметова, А. С. Клинико-лабораторные и эндоскопические особенности язвенного колита / А. С. Шагиахметова, А. Р. Гусейнова // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и

приоритеты. SMART: Samara Medical Articles : сборник материалов XVII Всероссийской (91-я Итоговой) студенческой научной конференции СНО с международным участием, Самара, 12 апреля 2023 года. – Самара : Стандарт, 2023. – С. 41-42.

72. Шестакова, Е. А. Подходы к изучению влияния кишечной микробиоты на развитие метаболических нарушений / Е. А. Шестакова, Е. В. Покровская, М. Д. Самсонова. – DOI 10.26442/20751753.2021.12.201289 // *Consilium Medicum*. – 2021. – Том 23. – № 12. – С. 905-909.
73. Щукина, О. Б. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению язвенного колита / О. Б. Щукина, С. В. Иванов, А. В. Шотик // *University Therapeutic Journal*. – 2021. – Том 3, № 1. – С. 58-70.
74. Язвенный колит (K51), взрослые / Ю. А. Шелыгин, В. Т. Ивашкин, Е. А. Белоусова [и др.] // *Колопроктология*. – 2023. – Том 22, № 1. – С. 10-44.
75. Язвенный колит : клинические рекомендации по диагностике и консервативному лечению (адаптированный вариант в схемах и алгоритмах) / Д. И. Абдулганиева, Р. А. Абдулхаков, О. П. Алексеева [и др.]. – Москва : Пи Квадрат, 2021. – 48 с. – ISBN 97856047497555.
76. Язвенный колит: эпидемиология, особенности клинического течения и современные методы диагностики (обзор литературы) / М. В. Дурлештер, Н. В. Корочанская, А. В. Андреев, В. М. Дурлештер // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. – 2022. – № 3. – С. 11-18.
77. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis / K. Machiels, M. Joossens, J. Sabino [et al.]. – DOI 10.1136/gutjnl-2013-304833 // *Gut*. – 2014. – Volume 63, № 8. – P. 1275-1283.
78. A new look at familial risk of inflammatory bowel disease in the Ashkenazi Jewish population / E. R. Schiff, M. Frampton, F. Semplici [et al.]. – DOI 10.1007/s10620-018-5219-9 // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2018. – Volume 63, № 11. – P. 3049-3057.



79. Aggeletopoulou, I. Molecular Mechanisms Underlying IL-33-Mediated Inflammation in Inflammatory Bowel Disease / I. Aggeletopoulou, E. P. Tsounis, C. Triantos. – DOI 10.3390/ijms24010623 // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Volume 24, № 1. – P. 623.
80. Aggravation of inflammatory bowel diseases by oral streptococci / A. Kojima, R. Nomura, S. Naka [et al.]. – DOI 10.1111/odi.12125 // Oral Diseases. – 2014. – Volume 20, № 4. – P. 359-366.
81. Alterations of the human gut *Methanobrevibacter smithii* as a biomarker for inflammatory bowel diseases / S. B. Ghavami, E. Rostami, A. A. Sephay [et al.] // Microbial Pathogenesis. – 2018. – Volume 117, № 1. – P. 285-289.
82. Association of colitis with gut-microbiota dysbiosis in clathrin adapter AP-1B knockout mice / A. Jangid, S. Fukuda, M. Seki [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0228358 // PLoS One. – 2020. – Volume 15, № 3. – P. E0228358.
83. Bacterial gastroenteritis caused by the putative zoonotic pathogen *Campylobacter lanienae*: First reported case in Germany / J. Fornefett, A. Busch, S. Döpping [et al.]. – DOI 10.1099/acmi.0.000199 // Access Microbiology. – 2021. – Volume 3, № 3. – P. 000199.
84. Belkaid, Y. Role of the microbiota in immunity and inflammation / Y. Belkaid, T. W. Hand. – DOI 10.1016/j.cell.2014.03.011 // Cell. – 2014. – Volume 157, № 1. – P. 121-141.
85. Bifidogenic growth stimulator for the treatment of active ulcerative colitis: a pilot study / A. Suzuki, K. Mitsuyama, H. Koga [et al.]. – DOI 10.1016/j.nut.2005.04.013 // Nutrition. – 2006. – Volume 22, № 1. – P. 76-81.
86. Bile Acids Activated Receptors in Inflammatory Bowel Disease / M. Biagioli, S. Marchianò, A. Carino [et al.]. – DOI 10.3390/cells10061281 // Cells. – 2021. – Volume 10, № 6. – P. 1281.
87. Bile Acids Trigger GLP-1 Release Predominantly by Accessing Basolaterally Located G Protein-Coupled Bile Acid Receptors / C. A. Brighton, J. Rievaj, R.

- E. Kuhre [et al.]. – DOI 10.1210/en.2015-1321 // *Endocrinology*. – 2015. – Volume 156, № 11. – P. 3961-3970.
88. *Bilophila wadsworthia* aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice / J. M. Natividad, B. Lamas, H. P. Pham [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-018-05249-7 // *Nature Communications*. – 2018. – Volume 9, № 1. – P. 2802.
89. Biochemical and structural basis of sialic acid utilization by gut microbes / A. Bell, E. Severi, C. D. Owen [et al.]. – DOI 10.1016/j.jbc.2023.102989 // *Journal of Biological Chemistry*. – 2023. – Volume 299, № 3. – P. 102989.
90. *Blautia* genus associated with visceral fat accumulation in adults 20-76 years of age. / N. Ozato, S. Saito, T. Yamaguchi [et al.]. – Text : electronic // *NPJ Biofilms Microbiomes*. – 2019. – № 28. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41522-019-0101-x>.
91. Butyrate producers, «The Sentinel of Gut»: Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics / V. Singh, G. Lee, H. Son [et al.]. – DOI 10.3389/fmicb.2022.1103836 // *Frontiers in Microbiology*. – 2023. – № 13. – P. 1103836.
92. Chen, H. Interplay of intestinal microbiota and mucosal immunity in inflammatory bowel disease: a relationship of frenemies / H. Chen, H. Li, Z. Liu. – DOI 10.1177/1756284820935188 // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2020. – № 13. – P. 88.
93. Comparison of microbial communities and the profile of sulfate-reducing bacteria in patients with ulcerative colitis and their association with bowel diseases: a pilot study / I. Kushkevych, K. Martínková, L. Mráková [et al.]. – DOI 10.15698/mic2024.03.817 // *Microbial Cell*. – 2024. – № 11. – P. 79-89.
94. Connecting the Dots Between Inflammatory Bowel Disease and Metabolic Syndrome: A Focus on Gut-Derived Metabolites / A. Verdugo-Meza, J. Ye, H. Dadlani [et al.]. – DOI 10.3390/nu12051434 // *Nutrients*. – 2020. – Volume 12, № 5. – P. 1434.

95. Crosstalk between Gut Microbiota and Host Immunity: Impact on Inflammation and Immunotherapy / C. Campbell, M. R. Kandalgaonkar, R. M. Golonka [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – № 11. – P. 294.
96. Cytokine profile: recent advances in pathogenesis of inflammatory bowel diseases / A. Doszhan, R. Bektayeva, A. Galiyeva [et al.] // *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. – 2018. – Volume 1, № 47. – P. 14-17.
97. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data / B. J. Callahan, P. J. McMurdie, M. J. Rosen [et al.] // *Nature Methods*. – 2016. – № 13. – P. 581-583.
98. Dargahi, N. Streptococcus thermophilus ST285 Alters Pro-Inflammatory to Anti-Inflammatory Cytokine Secretion against Multiple Sclerosis Peptide in Mice / N. Dargahi, J. Matsoukas, V. Apostolopoulos. – DOI 10.3390/brainsci10020126 // *Brain Sciences*. – 2020. – Volume 10, № 2. – P. 126.
99. Deep View of the Biological Property of Interleukin-33 and Its Dysfunction in the Gut / Y. Wang, C. He, S. Xin [et al.]. – DOI 10.3390/ijms241713504 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Volume 24, № 17. – P. 13504.
100. Dempsey, E. Lactobacillus spp. For Gastrointestinal Health: Current and Future Perspectives / E. Dempsey, S. C. Corr. – DOI 10.3389/fimmu.2022.840245 // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – № 13. – P. 840245.
101. Desulfovibrio Bacteria Are Associated With Parkinson's Disease / K. E. Murros, V. A. Huynh, T. M. Takala, P. E. J. Saris. – DOI 10.3389/fcimb.2021.652617 // *Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – № 11. – P. 652617.
102. Disease-related expression of the IL6/STAT3/SOCS3 signalling pathway in ulcerative colitis and ulcerative colitis-related carcinogenesis / Y. Li, C. D. Haar, M. Chen [et al.] // *Gut*. – 2010. – № 59. – P. 227-235.
103. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets / P. T. Santana, S. L. B. Rosas, B. E. Ribeiro [et al.]. – DOI

- 10.3390/ijms23073464 // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Volume 23, № 7. – P. 3464.
104. Effects of antimicrobial peptides on methanogenic archaea / C. Bang, A. Schilhabel, K. Weidenbach [et al.]. – DOI 10.1128/AAC.00661-12 // Antimicrob Agents Chemother. – 2012. – Volume 56, № 8. – P. 4123-4130.
105. Enterobacter cloacae administration induces hepatic damage and subcutaneous fat accumulation in high-fat diet fed mice / A. Keskitalo, E. Munukka, R. Toivonen [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0198262 // PLoS One. – 2018. – Volume 13, № 5. – P. E0198262.
106. Escherichia coli as Commensal and Pathogenic Bacteria Among Food-Producing Animals: Health Implications of Extended Spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) Production / S. Ramos, V. Silva, M. L. E. Dapkevicius [et al.]. – DOI 10.3390/ani10122239 // Animals (Basel). – 2020. – Volume 10, № 12. – P. 2239.
107. Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase Bifidobacterium but Reduce Butyrate Producing Bacteria with Adverse Glycemic Metabolism in Healthy Young Population / F. Liu, P. Li, M. Chen [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – № 7. – P. 11789.
108. Fusobacterium nucleatum Acts as a Pro-carcinogenic Bacterium in Colorectal Cancer: From Association to Causality / S. Wang, Y. Liu, J. Li [et al.]. – DOI 10.3389/fcell.2021.710165 // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2021. – № 9. – P. 710165.
109. Gastrointestinal carriage of Klebsiella pneumoniae in a general adult population: a cross-sectional study of risk factors and bacterial genomic diversity / N. Raffelsberger, M. A. K. Hetland, K. Svendsen [et al.]. – DOI 10.1080/19490976.2021.1939599 // Gut Microbes. – 2021. – Volume 13, № 1. – P. 1939599.
110. Glassner, K. L. The microbiome and inflammatory bowel disease / K. L. Glassner, B. P. Abraham, E. M. M. Quigley. – DOI 10.1016/j.jaci.2019.11.003

// The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2020. – Volume 145, № 1. – P. 16-27.

111. Guan, Q. Recent Advances: The Imbalance of Cytokines in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease / Q. Guan, J. Zhang // Mediators of Inflammation. – 2017. – № 2017. – P. 4810258.
112. Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications / L. Zhang, J. Chu, W. Hao [et al.]. – DOI 10.1155/2021/5110276 // Mediators of Inflammation. – 2021. – № 2021. – P. 5110276.
113. Gut Microbiota in Nutrition and Health with a Special Focus on Specific Bacterial Clusters / L. R. F. Bresser, M. C. Goffau, E. Levin, M. Nieuwdorp. – DOI 10.3390/cells11193091 // Cells. – 2022. – Volume 11, № 19. – P. 3091.
114. Gut Microbiota Profile and Its Association with Clinical Variables and Dietary Intake in Overweight/Obese and Lean Subjects: A Cross Sectional Study / J. Companys, M. J. Gosalbes, L. Pla-Pagà [et al.] // Nutrients. – 2021. – № 13. – P. 2032.
115. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease / J. M. Pickard, M. Y. Zeng, R. Caruso, G. Núñez. – DOI 10.1111/imr.12567 // Immunological Reviews. – 2017. – Volume 279, № 1. – P. 70-89.
116. Hostmediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae / C. Lupp, M. L. Robertson, M. E. Wickham [et al.] // Cell Host Microbe. – 2007. – Volume 2, № 2. – P. 119-129.
117. Hydrogen cross-feeders of the human gastrointestinal tract / N. W. Smith, P. R. Shorten, E. H. Altermann [et al.]. – DOI 10.1080/19490976.2018.1546522 // Gut Microbes. – 2019. – Volume 10, № 3. – P. 270-288.
118. Impact of Gut Microbiota and Microbiota-Related Metabolites on Hyperlipidemia / X. Jia, W. Xu, L. Zhang [et al.]. – DOI 10.3389/fcimb.2021.634780 // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2021. – № 11. – P. 634780.

119. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target / M. H. Janeiro, M. J. Ramírez, F. I. Milagro [et al.]. – DOI 10.3390/nu10101398 // *Nutrients*. – 2018. – Volume 10, № 10. – P. 1398.
120. Inflammatory Bowel Diseases Increase Risk of Type 2 Diabetes in a Nationwide Cohort Study / T. Jess, B. W. Jensen, M. Andersson [et al.]. – DOI 10.1016/j.cgh.2019.07.052 // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Volume 18, № 4. – P. 881-888.
121. Interaction Between Commensal Bacteria, Immune Response and the Intestinal Barrier in Inflammatory Bowel Disease / Y. Chen, W. Cui, X. Li, H. Yang. – DOI 10.3389/fimmu.2021.761981 // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – № 12. – P. 761981.
122. Intestinal Microbiota and Perspectives of the Use of Meta-Analysis for Comparison of Ulcerative Colitis Studies / I. Kushkevych, K. Martínková, M. Vítězová, S. K. R. Rittmann // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – № 10. – P. 462.
123. Kageyama, A. *Catenibacterium mitsuokai* gen. Nov., sp. Nov., a gram-positive anaerobic bacterium isolated from human faeces / A. Kageyama, Y. Benno. – DOI 10.1099/00207713-50-4-1595 // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. – 2000. – Volume 50, № 4. – P. 1595-1599.
124. Kałużna, A. The Role of Innate and Adaptive Immune Cells in the Pathogenesis and Development of the Inflammatory Response in Ulcerative Colitis / A. Kałużna, P. Olczyk, K. Komosińska-Vassev. – DOI 10.3390/jcm11020400 // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Volume 11, № 2. – P. 400.
125. Kofla-Dłubacz, A. Etiology of IBD-Is It Still a Mystery? / A. Kofla-Dłubacz, T. Pytrus, K. Akutko. – DOI 10.3390/ijms232012445 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Volume 23, № 1. – P. 12445.
126. Kushkevych, I. Analysis of Physiological Parameters of *Desulfovibrio* Strains from Individuals with Colitis / I. Kushkevych, D. Dordević, P. Kollár. – DOI 10.1515/biol-2018-0057 // *Open Life Sciences*. – 2019. – № 13. – P. 481-488.

127. Metformin Affects Gut Microbiome Composition and Function and Circulating Short-Chain Fatty Acids: A Randomized Trial / N. T. Mueller, M. K. Differding, M. Zhang [et al.]. – DOI 10.2337/dc20-2257 // *Diabetes Care*. – 2021. – Volume 44, № 7. – P. 1462-1471.
128. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug / H. Wu, E. Esteve, V. Tremaroli [et al.] // *Nature Medicine*. – 2017. – № 23. – P. 850-858.
129. Microbial ecology along the gastrointestinal tract / E. T. Hillman, H. Lu, T. Yao, C. H. Nakatsu // *Microbes Environ.* – 2017. – № 32. – P. 300-313.
130. Microbial enterotypes, inferred by the prevotella-to-bacteroides ratio, remained stable during a 6-month randomized controlled diet intervention with the new nordic diet / H. M. Roager, T. R. Licht, S. K. Poulsen [et al.]. – DOI 10.1128/AEM.03549-13 // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2014. – Volume 80, № 3. – P. 1142-1149.
131. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges / G. Berg, D. Rybakova, D. Fischer [et al.] // *Microbiome*. – 2020. – № 8. – P. 103.
132. Microbiota DNA isolation, 16S rRNA amplicon sequencing, and bioinformatic analysis for bacterial microbiome profiling of rodent fecal samples / C. J. Love, C. Gubert, S. Kodikara [et al.] // *STAR Protocols*. – 2022. – № 3. – P. 101772.
133. Miner-Williams, W. M. Intestinal barrier dysfunction: implications for chronic inflammatory conditions of the bowel / W. M. Miner-Williams, P. J. Moughan. – DOI 10.1017/S 0954422416000019 // *Nutrition Research Reviews*. – 2016. – Volume 29, № 1. – P. 40-59.
134. Naïve Bayesian Classifier for Rapid Assignment of rRNA Sequences into the New Bacterial Taxonomy / W. Qiong, M. G. Garrity, M. J. Tiedje [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2007. – № 73. – P. 5261-5267.
135. Oral administration of *Blautia wexlerae* ameliorates obesity and type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiota / K. Hosomi, M. Saito, J. Park [et al.]. – Text: electronic // *Nature Communications*. – 2022. – № 4477. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32015-7>.

136. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus / U. Galicia-Garcia, A. Benito-Vicente, S. Jebari [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21176275 // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Volume 21, № 17. – P. 6275.
137. Petakh, P. Effects of metformin on the gut microbiota: A systematic review / P. Petakh, I. Kamyshna, A. Kamyshnyi. – DOI 10.1016/j.molmet.2023.101805 // Molecular Metabolism. – 2023. – № 77. – P. 101805.
138. Ramos, M. G. Short Chain Fatty Acid Metabolism in Relation to Gut Microbiota and Genetic Variability / M. G. Ramos, H. Samouda, T. Bohn. – DOI 10.3390/nu14245361 // Nutrients. – 2022. – Volume 14, № 24. – P. 5361.
139. Reduction of gastrointestinal tract colonization by *Klebsiella quasipneumoniae* using antimicrobial protein Kvarla / I. Karaliute, R. Ramonaite, J. Bernatoniene [et al.]. – Text: electronic // Gut Pathogens. – 2022. – № 17. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13099-022-00492-2>.
140. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats / U. Etxeberria, N. Arias, N. Boqué [et al.] // Journal of Nutritional Biochemistry. – 2017. – № 26. – P. 651-660.
141. Richterich P. Estimation of errors in “raw” DNA sequences: a validation study / P. Richterich. – DOI 10.1101/gr.8.3.251 // Genome Research. – 1998. – Volume 8, № 3. – P. 251-259.
142. Sang, M. M. Inflammatory bowel disease and diabetes: Is there a link between them? / M. M. Sang, Z. L. Sun, T. Z. Wu. – DOI 10.4239/wjd.v13.i2.126 // World Journal of Diabetes. – 2022. – Volume 13, № 2. – P. 126-128.
143. Souza, H. S. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art / H. S. Souza, C. V. Fiocchi // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2016. – Volume 13, № 1. – P. 13-27.
144. Sulfate-Reducing Bacteria of the Oral Cavity and Their Relation with Periodontitis-Recent Advances / I. Kushkevych, M. Coufalová, M. Vítězová, S. K. R. Rittmann. – DOI 10.3390/jcm9082347 // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Volume 9, № 8. – P. 2347.



145. Sulfate-reducing bacteria stimulate gut immune responses and contribute to inflammation in experimental colitis / V. R. Figliuolo, L. M. Santos, A. Abalo [et al.]. – DOI 10.1016/j.lfs.2017.09.014 // *Life Sciences*. – 2017. – Volume 189, № 1. – P. 29-38.
146. The gut microbes in inflammatory bowel disease: Future novel target option for pharmacotherapy / S. Yuan, K. Wang, H. Meng [et al.]. – Text: electronic // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2023. – Volume 165. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114893>.
147. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases / J. Zhen, Z. Zhou, M. He [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2023.1085041 // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2023. – № 14. – P. 1085041.
148. The gut microbiome and type 2 diabetes status in the Multiethnic Cohort / G. Maskarinec, P. Raquinio, B. S. Kristal [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0250855 // *PLoS One*. – 2021. – Volume 16, № 6. – P. E0250855.
149. The role of *Akkermansia muciniphila* in inflammatory bowel disease: Current knowledge and perspectives / M. Zheng, R. Han, Y. Yuan [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – № 13. – P. 1089600.
150. The Role of *Fusobacterium nucleatum* in Oral and Colorectal Carcinogenesis / P. Pignatelli, F. Nuccio, A. Piattelli, M. C. Curia // *Microorganisms*. – 2023. – Volume 11, № 9. – P. 2358.
151. The SILVA ribosomal RNA gene database project: Improved data processing and web-based tools / C. Quast, E. Pruesse, P. Yilmaz [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2013. – № 41. – P. 590-596.
152. Toll-like Receptors and Inflammatory Bowel Disease / Y. Lu, X. Li, S. Liu [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2018.00072 // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – № 9. – P. 72.
153. Vancamelbeke, M. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease / M. Vancamelbeke, S. Vermeire. – DOI

- 10.1080/17474124.2017.1343143 // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. – 2017. – Volume 11, № 9. – P. 821-834.
154. Wickham, H. Ggplot2: elegant graphics for data analysis / H. Wickham // Journal of Statistical Software. – 2010. – Volume 35, № 1. – P. 65-88.
155. Zhang, S. L. Influence of Microbiota on Intestinal Immune System in Ulcerative Colitis and Its Intervention / S. L. Zhang, S. N. Wang, C. Y. Miao. – DOI 10.3389/fimmu.2017.01674 // Frontiers in Immunology. – 2017. – № 8. – P. 1674.
156. Zheng, L. Role of metabolites derived from gut microbiota in inflammatory bowel disease / L. Zheng, X. L. Wen, S. L. Duan. – DOI 10.12998/wjcc.v10.i9.2660 // World Journal of Clinical Cases. – 2022. – Volume 10, № 9. – P. 2660-2677.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 12 – Результаты корреляционного анализа значений биомаркеров кишечной микробиоты и лабораторных показателей у пациентов с ЯК легкой степени тяжести и СД 2 типа

Род		СОЭ, мм/ч	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> г/л	СРБ, мг/л
<i>Bifidobacterium</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,029	0,092	0,058
	p-value	0,797	0,416	0,608
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Desulfovibrio</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,065	-0,090	-0,053
	p-value	0,564	0,426	0,637
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Methanobrevibacter</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,005	0,744*	0,112
	p-value	0,968	0,029*	0,321
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Roseburia</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,054	0,132	0,146
	p-value	0,728	0,393	0,345
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Faecalibacterium</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	-0,122	-0,019	0,030
	p-value	0,430	0,898	0,845
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Bifidobacterium</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,068	0,119	-0,097
	p-value	0,658	0,443	0,528
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Agathobacter</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,146	-0,142	0,006
	p-value	0,344	0,355	0,972
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05

Продолжение таблицы 12

Род		СОЭ, мм/ч	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> г/л	СРБ, мг/л
<i>Akkermansia</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	-0,219	-0,109	0,739*
	p-value	0,153	0,482	0,024*
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Anaerostipes</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,051	-0,033	0,038
	p-value	0,745	0,827	0,807
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Phascolactobacterium</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,007	0,103	0,019
	p-value	0,961	0,508	0,904
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
Род		Глюкоза, ммоль/л	НbA1C, %	Общий холестерин, ммоль/л
<i>Blautia</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	-0,019	-0,028	0,162
	p-value	0,899	0,857	0,293
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Dorea</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,788*	0,029	-0,026
	p-value	0,051*	0,849	0,866
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Akkermansia</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	-0,05	0,129	0,056
	p-value	0,746	0,401	0,718
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Prevotella</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	-0,061	-0,164	0,072
	p-value	0,692	0,288	0,638
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Holdemanella</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,103	0,211	0,166
	p-value	0,507	0,169	0,283

Продолжение таблицы 12

Род		Глюкоза, ммоль/л	НbA1C, %	Общий холестерин, ммоль/л
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Alistipes</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,016	0,119	0,141
	p-value	0,919	0,442	0,359
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Collinsella</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	-0,018	0,003	0,113
	p-value	0,907	0,983	0,465
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Lachnospira</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	-0,129	-0,102	-0,235
	p-value	0,404	0,509	0,124
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Agathobacter</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,135	0,141	0,016
	p-value	0,383	0,362	0,919
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: \* - наличие сильной корреляционной связи между исследуемыми признаками;  
\*\* - наличие умеренной корреляционной связи между исследуемыми признаками.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Таблица 13 – Результаты корреляционного анализа значений биомаркеров кишечной микробиоты и лабораторных показателей у пациентов с ЯК средней степени тяжести и СД 2 типа

Род		СОЭ, мм/ч	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> г/л	СРБ, мг/л
<i>Bifidobacterium</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,031	0,124	0,062
	p-value	0,782	0,521	0,714
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Desulfovibrio</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,084	0,126	0,034
	p-value	0,615	0,534	0,712
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Methanobrevibacter</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,007	0,746*	0,138
	p-value	0,894	0,023*	0,426
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Roseburia</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,739*	0,234	0,789*
	p-value	0,025*	0,249	0,011*
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Faecalibacterium</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,163	0,019	-0,030
	p-value	0,425	0,923	0,829
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Bifidobacterium</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,220	-0,021	-0,072
	p-value	0,279	0,922	0,723
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Agathobacter</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,210	0,093	0,006
	p-value	0,303	0,651	0,825
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05

Продолжение таблицы 13

Род		СОЭ, мм/ч	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> г/л	СРБ, мг/л
<i>Akkermansia</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,111	0,036	0,364**
	p-value	0,589	0,861	0,067**
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Anaerostipes</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,177	0,094	0,264
	p-value	0,388	0,647	0,192
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Phascolactobacterium</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,012	0,069	0,349**
	p-value	0,954	0,736	0,079**
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
Род		Глюкоза, ммоль/л	НbA1C, %	Общий холестерин, ммоль/л
<i>Blautia</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,239	0,002	-0,321
	p-value	0,241	0,993	0,111
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Dorea</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,095	-0,063	0,744*
	p-value	0,645	0,76	0,024*
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Akkermansia</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	-0,164	0,109	0,065
	p-value	0,423	0,597	0,754
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Prevotella</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,705	0,197	-0,129
	p-value	0,008	0,335	0,528
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Holdemanella</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,201	0,011	0,169
	p-value	0,325	0,956	0,409

Продолжение таблицы 13

Род		Глюкоза, ммоль/л	НbA1C, %	Общий холестерин, ммоль/л
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Alistipes</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,222	0,342**	0,228
	p-value	0,275	0,087**	0,263
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Collinsella</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,787	0,160	0,351
	p-value	0,050	0,436	0,078
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Lachnospira</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,376**	0,221	0,231
	p-value	0,059**	0,279	0,257
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Agathobacter</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,790*	-0,308	0,138
	p-value	0,011*	0,125	0,501
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: \* - наличие сильной корреляционной связи между исследуемыми признаками;  
\*\* - наличие умеренной корреляционной связи между исследуемыми признаками.



## ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Таблица 14 – Результаты корреляционного анализа значений биомаркеров кишечной микробиоты и лабораторных показателей у пациентов с ЯК тяжелой степени тяжести и СД 2 типа

Род		СОЭ, мм/ч	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> г/л	СРБ, мг/л
<i>Bifidobacterium</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,076	0,186	0,064
	p-value	0,574	0,236	0,728
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Desulfovibrio</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,128	0,181	0,083
	p-value	0,725	0,813	0,744
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Methanobrevibacter</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,012	0,714*	0,067
	p-value	0,764	0,038*	0,143
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Roseburia</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,512**	0,049	0,607**
	p-value	0,131**	0,893	0,062**
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Faecalibacterium</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,092	0,334**	-0,097
	p-value	0,802	0,345**	0,789
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Bifidobacterium</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	-0,207	0,359**	-0,103
	p-value	0,566	0,309**	0,766
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Agathobacter</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	-0,359	0,756*	0,377**
	p-value	0,307	0,039*	0,283**
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05

Продолжение таблицы 14

Род		СОЭ, мм/ч	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> г/л	СРБ, мг/л
<i>Akkermansia</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,701*	0,744*	0,085
	p-value	0,023*	0,044*	0,815
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Anaerostipes</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,359**	0,358**	-0,016
	p-value	0,309**	0,311**	0,966
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Phascolactobacterium</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,067	-0,389	0,297
	p-value	0,854	0,267	0,403
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
Род		Глюкоза, ммоль/л	НbA1C, %	Общий холестерин, ммоль/л
<i>Blautia</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,189	-0,156	0,384**
	p-value	0,601	0,666	0,273**
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Dorea</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,366**	-0,131	0,301
	p-value	0,299**	0,718	0,382
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Akkermansia</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,908*	0,062	0,567**
	p-value	0,002*	0,864	0,087**
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Prevotella</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,401**	0,310	0,253
	p-value	0,251**	0,383	0,481
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Holdemanella</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,107	0,006	0,038
	p-value	0,769	0,986	0,918

Продолжение таблицы 14

Род		Глюкоза, ммоль/л	НbA1C, %	Общий холестерин, ммоль/л
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Alistipes</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,402**	0,194	0,030
	p-value	0,249**	0,591	0,933
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Collinsella</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,402**	-0,294	-0,244
	p-value	0,249**	0,41	0,497
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Lachnospira</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,845*	-0,092	-0,213
	p-value	0,002*	0,801	0,554
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05
<i>Agathobacter</i> , %	Коэфф. корреляции Спирмена	0,402**	0,6**	0,387**
	p-value	0,249**	0,067**	0,555**
	Двусторонняя значимость	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: \* - наличие сильной корреляционной связи между исследуемыми признаками; \*\* - наличие умеренной корреляционной связи между исследуемыми признаками.