

## ОСОБЕННОСТИ СОПРЯЖЕНИЯ КИШЕЧНОГО И СЫВОРОТОЧНОГО ПУЛОВ ИНДОЛОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ

### **А.В. Шестопапов**

д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии и молекулярной биологии,  
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
ORCID 0000-0002-1428-7706  
E-mail: al-shest@yandex.ru

### **О.П. Шатова**

к.м.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии,  
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
ORCID 0000-0003-4265-1293  
E-mail: shatova.op@gmail.com

### **А.А. Заболотнева**

к.б.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии,  
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
ORCID 0000-0001-5389-7833  
E-mail: a.zabolotneva@gmail.com

### **А.М. Гапонов**

к.м.н., зав. лабораторией инфекционной иммунологии,  
ФГБУ НМИЦ «Детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» (Москва, Россия)  
ORCID 0000-0002-3429-1294  
E-mail: zorba@yandex.ru

### **Н.Е. Москалева**

к.б.н., ст. науч. сотрудник, Центр биофармацевтического анализа и метаболомных исследований,  
Институт трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)  
ORCID 0000-0002-7309-8913

### **С.А. Апполонова**

к.х.н., руководитель Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований,  
Институт трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)  
ORCID 0000-0002-7309-8913

### **В.В. Макаров**

к.б.н., аналитик,  
ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» (Москва, Россия)  
ORCID 0000-0001-9495-0266

### **С.М. Юдин**

д.м.н., профессор,  
директор, ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» (Москва, Россия)  
ORCID 0000-0002-7942-8004

### **А.Г. Румянцев**

д.м.н., профессор, академик РАН,  
Президент ФГБУ НМИЦ «Детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» (Москва, Россия);  
почётный профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета,  
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
ORCID 0000-0002-1632-4822

### **С.А. Румянцев**

д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии, педиатрический факультет,  
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)  
ORCID 0000-0002-7418-0222

**Актуальность.** Известно, что индол и его производные образуются в кишечнике из триптофана и, попадая в организм хозяина, играют локальную регуляторную роль, а также оказывают системное влияние на организм.

**Цель исследования.** Оценка взаимосвязей содержания различных метаболитов обмена триптофана в кале и сыворотке крови у здоровых лиц и у пациентов с ожирением.

**Материал и методы.** Обследовано 266 пациентов, средний возраст которых составил  $39,9 \pm 4,2$  лет, из них условно здоровых – 138 человек, остальные – пациенты с ожирением. Концентрации метаболитов в крови и кале определяли методом ВЭЖХ.

**Результаты.** Установлено, что и у здоровых, и у пациентов с ожирением существует статистически значимая прямая корреляционная связь между концентрацией индол-3-пропионата в кале и крови. У пациентов с ожирением появляется статистически значимая положительная взаимосвязь между содержанием индол-3-ацетата в кале и сыворотке крови. При этом у здоровых пациентов взаимосвязаны уровни индол-3-ацетата и антралиловой кислоты в кале, что может свидетельствовать о том, что индол-3-ацетат в норме частично превращается микроорганизмами в антралиловую кислоту.

**Выводы.** Снижение образования индол-3-ацетата из антралиловой кислоты у пациентов с ожирением и, как следствие, повышение всасывания индол-3-ацетата и увеличение его в крови может иметь компенсаторно-приспособительный механизм, защищающий от внеадипоцитарного депонирования нейтральных жиров.

**Ключевые слова:** ожирение, индол-3-пропионат, индол-3-ацетат, антралиловая кислота, кинуренин.

**Для цитирования:** Шестопалов А.В., Шатова О.П., Заболотнева А.А., Гапонов А.М., Москалева Н.Е., Апполонова С.А., Макаров В.В., Юдин С.М., Румянцев А.Г., Румянцев С.А. Особенности сопряжения кишечного и сывороточного пулов индолов при ожирении. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(10):3-12. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-10-01>

Катаболиты триптофана, полученные благодаря метаболизму кишечной микробиоты, такие как производные индола, являются неотъемлемой частью метаболома хозяина, которые и обеспечивают взаимосвязь между кишечником и мозгом и/или жировой тканью и поддерживают гомеостаз в целом [1].

Общеизвестно, что в клетках макроорганизма хозяина главным направлением катаболизма триптофана является кинурениновый путь (~90%) [2], тогда как в просвете кишечника данная аминокислота превращается в индол и его производные ферментами микробиоты [3]. Индолы выполняют множество разнообразных функций в пределах оси «микробиота–кишечник–головной мозг» и «микробиота–кишечник–жировая ткань», включая модуляцию продукции кинуренина и секрецию инкретина, состояние мукозального кишечного барьера, регуляцию синтеза провоспалительных цитокинов, антиоксидантное и антипролиферативное действие на нервную ткань и др. [4].

Установлено, что метаболит микробиоты кишечника индол-3-пропионат снижает риск развития неалкогольной жировой инфильтрации печени [5]. Также известно, что индол-3-пропионат индуцирует экспрессию белков плотных контактов (таких, как ZO-1) и поддерживает барьерную функцию кишечного эпителия, что приводит к снижению поступления липополисахаридов (ЛПС) в кровь, а также снижает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) интерлейкина- $1\beta$  и интерлей-

кина-6 (ИЛ- $1\beta$  и ИЛ-6). Кроме того, индол-3-пропионат ингибирует экспрессию генов, которые отвечают за синтез белков соединительной ткани, а введение индол-3-пропионата модулирует состав самой кишечной микробиоты и снижает развитие дисбиоза у крыс, получавших диету с высоким содержанием жиров [5].

Сам индол и индол-3-ацетат также оказывают гепатопротекторное действие и предотвращают развитие неалкогольного жирового гепатоза [6]. Так, на лабораторных животных установлено, что индол-3-ацетат ингибирует синтез жирных кислот в печени. Также индол-3-ацетат снижает выработку провоспалительных цитокинов макрофагами. При диете, обогащенной жирами, индол-3-ацетат уменьшает воспаление в гепатоцитах и снижает экспрессию белка, связывающего стероид-регуляторный элемент (SREBP), что приводит к репрессии SREBP-зависимых генов, в частности гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), и, как следствие, снижению синтеза холестерина. Описанные эффекты не наблюдались в присутствии антагониста арилгидрокарбонowego рецептора (AhR), что указывает на зависимость эффектов индол-3-ацетата от данного сигнального пути [7].

Важную роль в развитии мозга занимает другой метаболит индола – индол-3-лактат, который усиливает рост аксонов нейронов дозозависимым образом. Показано, что индол-3-лактат значительно увеличивает экспрессию нейротрофиновой рецепторной киназы (TrkA), внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK1/2) и цАМФ-зави-

симого фактора транскрипции (CREB). Кроме того, было обнаружено, что индол-3-лактат действует как агонист AhR и через активацию этих рецепторов вызывает индукцию нейротрофического фактора (NGF), стимулирующего рост аксонов [8]. Однако для индол-3-пропионата также установлена нейропротекторная роль. Данный метаболит микробиотического происхождения оказывает антиоксидантное и антиамилоидное действие и таким образом уменьшает нейродегенеративные процессы в головном мозге [9].

Одним из главных продуктов катаболизма аминокислоты триптофан в кишечнике является индол-3-ацетат [7]. Данный метаболит считается веществом исключительно микробиотического происхождения, так же как и индол-3-пропионат [10].

В кишечнике триптофан превращается триптофаназой (ЕС: 4.1.99.1) (функционирующей у многих микроорганизмов) в индол (рис. 1), который является лигандом AhR и регулятором секреции глюкагоноподобного пептида-1.

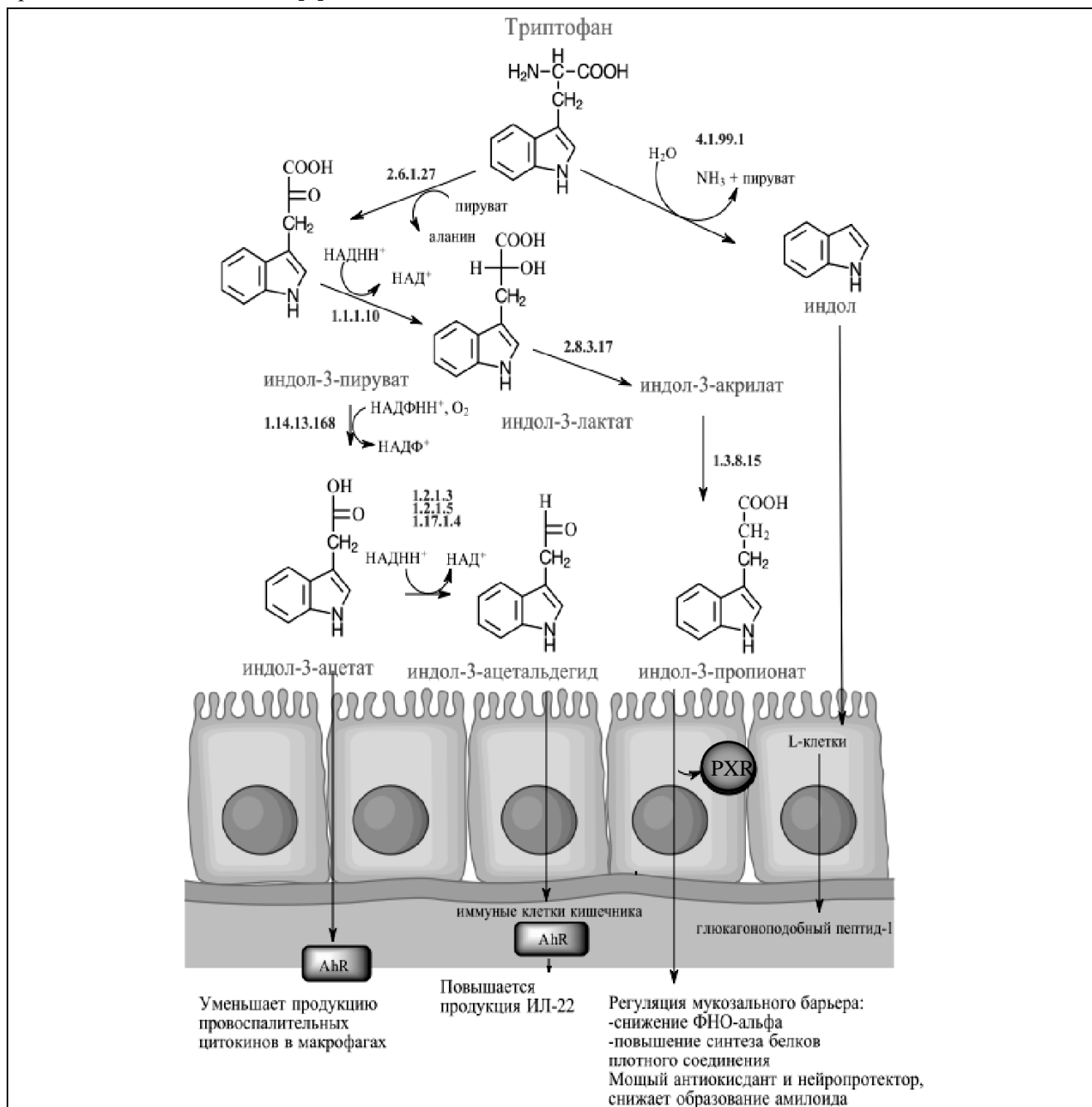


Рис. 1. Схема превращения триптофана в индол и его производные

Кроме того, *Clostridium sporogenes* образуют индол-3-пропионат, имеющий важное значение в регуляции проницаемости кишечного барьера для липополисахаридов. Свое сигнальное действие на энтероциты индол-3-пропионат реализует через прегнан X рецептор (PXR). Снижение концентрации индол-3-пропионата в кишечнике сопровождается увеличением проницаемости для ЛПС, повышением продукции провоспалительных цитокинов и стимулированием развития стеатогепатита. Кроме того, индол-3-пропионат оказывает действие на головной мозг: снижает активацию глиальных клеток, сокращает образование продуктов перекисного окисления липидов, уменьшает повреждение ДНК, препятствует образованию  $\beta$ -амилоида и, как следствие, предотвращает развитие церебральной ишемии и болезни Альцгеймера. Индол-3-ацетат всасывается непосредственно в кишечнике и является лигандом AhR или подвергается дальнейшему превращению в индол-3-ацетальдегид (который также является лигандом AhR) под действием ферментов *Lactobacilli*. Индол-3-ацетат и индол-3-ацетальдегид влияют на продукцию ИЛ [1, 4, 5, 11].

Важно отметить, что индольный путь превращения триптофана имеет точку пересечения с кинурениновым путем именно через индол-3-ацетат, за счет превращения последнего в 2-формаминобензоилацетат, а затем в антралиловую кислоту (ЕС: 1.13.11.-) [11].

Ранее авторами было показано, что у пациентов с ожирением увеличивается содержание индол-3-ацетата в сыворотке крови [12]. Также известно, что у пациентов с ожирением происходит таксономическое обеднение микробиоты кишечника [13–15].

Цель работы – оценка взаимосвязей содержания различных метаболитов обмена триптофана в кале и в сыворотке крови у здоровых лиц и у пациентов с ожирением.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 266 пациентов, средний возраст которых составил  $39,9 \pm 4,2$  лет. Сформированы две клинические группы. Группа 1 ( $n=138$ ) – контрольная, включает здоровых добровольцев, не имеющих ожирения и/или метаболического синдрома, со средним индексом массы тела (ИМТ)  $22,7 \text{ кг/м}^2$  и объемом талии (ОТ) –  $79,8 \text{ см}$ . Группа 2 ( $n=128$ ) – наблюдаемые лица с ожирением и/или

метаболическим синдромом, со средним ИМТ  $32,96 \text{ кг/м}^2$  и ОТ  $108,98 \text{ см}$ .

От всех участников исследования были получены образцы цельной крови, сыворотки крови и кала согласно протоколу исследования. Транспортировку и хранение образцов осуществляли с соблюдением холодной цепи при температуре не выше  $-40 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Количественный анализ метаболитов обмена триптофана в сыворотке крови и кале проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Анализ выполняли при помощи жидкостного хроматографа Agilent 1200 (Agilent inc., США) с системой автоматического ввода образцов, термостатом колонки и дегазатором. Хроматографическое разделение осуществляли с использованием аналитической колонки Discovery PFP HS F5 ( $2,1 \times 150 \text{ мм}$ ;  $3 \text{ мкм}$ ). Состав подвижной фазы: фаза А –  $0,1\%$ -ный раствор муравьиной кислоты в воде дионизированной; фаза В –  $100\%$ -ный ацетонитрил для хроматографии. Скорость потока подвижной фазы  $0,40 \text{ мл/мин}$ .

Для детектирования использовали масс-спектрометрический детектор на основе тройного квадруполя Agilent 6460 (Agilent inc., США) MRM и электрораспылительной ионизацией. Характеристические для каждого соединения родительские и дочерние ионы для режима MRM, а также параметры ионизации и диссоциации оптимизировали с использованием стандартов исследуемых метаболитов. Полученный сигнал обрабатывали при помощи программного обеспечения Masshunter (Agilent inc., США).

Расчет концентраций метаболитов проводили методом внутреннего стандарта (2-гидроксиникотиновая кислота). Стандарты определяемых соединений готовили с использованием искусственной матрицы, содержащей бычий сывороточный альбумин и хлорид натрия. В матрицу добавляли исследуемые метаболиты и осуществляли подготовку согласно методике анализа.

Для подготовки пробы сыворотки крови, к  $100 \text{ мкл}$  сыворотки добавляли внутренний стандарт (2-гидроксиникотиновую кислоту), осаждали белки ацетонитрилом, супернатант упаривали и перерастворяли в  $10\%$ -ном метаноле в воде с добавлением аскорбиновой кислоты для предотвращения окисления аналитов.

Для подготовки пробы кала, его лиофилизировали до сухого остатка. Далее навеску около 5 мг экстрагировали 50%-ным метанолом в воде с добавлением внутреннего стандарта и аскорбиновой кислоты. После центрифугирования образец анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС.

Методика была валидирована по показателям селективности, линейности, точности, воспроизводимости, матричному эффекту и стабильности аналита. Валидацию проводили в соответствии с руководством по валидации биоаналитических методик FDA.

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием пакета программы STATISTICA 12.0 (Stat Soft Inc., США).

Рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Корреляционный анализ проводили с оценкой статистической значимости коэффициента корреляции. Статистически значимое различие принимали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении корреляционного анализа для показателей концентраций различных метаболитов обмена триптофана у здоровых взрослых доноров было установлено, что статистически значимые корреляционные связи имеются для содержания кинуренина в кале и в сыворотке крови и для концентраций индол-3-пропионата в кале и в сыворотке крови (табл. 1).

**Таблица 1. Статистически значимые корреляции содержания метаболитов триптофанового обмена в сыворотке крови и кале у здоровых добровольцев**

Показатель в кале, нмоль/г	Показатель в сыворотке крови, нмоль/л	$r$ при $p < 0,05$
Индол	Ксантуреновая кислота	0,26
Хинолиновая кислота	Ксантуреновая кислота	0,20
Кинуренин	Хинолиновая кислота	0,19
<b>Кинуренин</b>	<b>Кинуренин</b>	<b>0,21</b>
3-Гидроксииндолацетат	Хинолиновая кислота	0,24
3-Гидроксииндолацетат	Кинуренин	0,24
Антралиловая кислота	Хинолиновая кислота	0,19
Антралиловая кислота	Ксантуреновая кислота	0,20
Ксантуреновая кислота	Индол-3-пропионат	0,21
Кинуреновая кислота	Индол-3-пропионат	0,28
Индол-3-ацетата	Хинолиновая кислота	0,32
Индол-3-ацетата	Ксантуреновая кислота	0,22
<b>Индол-3-пропионат</b>	<b>Индол-3-пропионат</b>	<b>0,47</b>
Триптамин	Ксантуреновая кислота	0,24

При этом у здоровых добровольцев максимально тесная прямая статистически значимая взаимосвязь установлена для пары «индол-3-пропионат в крови – индол-3-пропионат в кале». При этом в группе здоровых обследуемых концентрация антралиловой кислоты в кале положительно

коррелирует с концентрацией в сыворотке крови хинолиновой и ксантуреновой кислот. Следует отметить, что концентрация антралиловой кислоты имеет смешанное происхождение; и в кишечнике, видимо, антралиловая кислота образуется из индол-3-ацетата, так как данный метаболит является ос-

новым при катаболизме триптофана в кишечнике [16]. В подтверждение высказанного предположения авторы установили статистически значимую прямую корреляцию между индол-3-ацетатом и антраниловой кислотой в анализах кала:  $r=0,31$  при

$p=0,001$  (рис. 2). Так, сывороточные концентрации хинолиновой и ксантуреновой кислот статистически значимо взаимосвязаны как с содержанием, антраниловой кислоты, так и с уровнем индол-3-ацетата в кале.

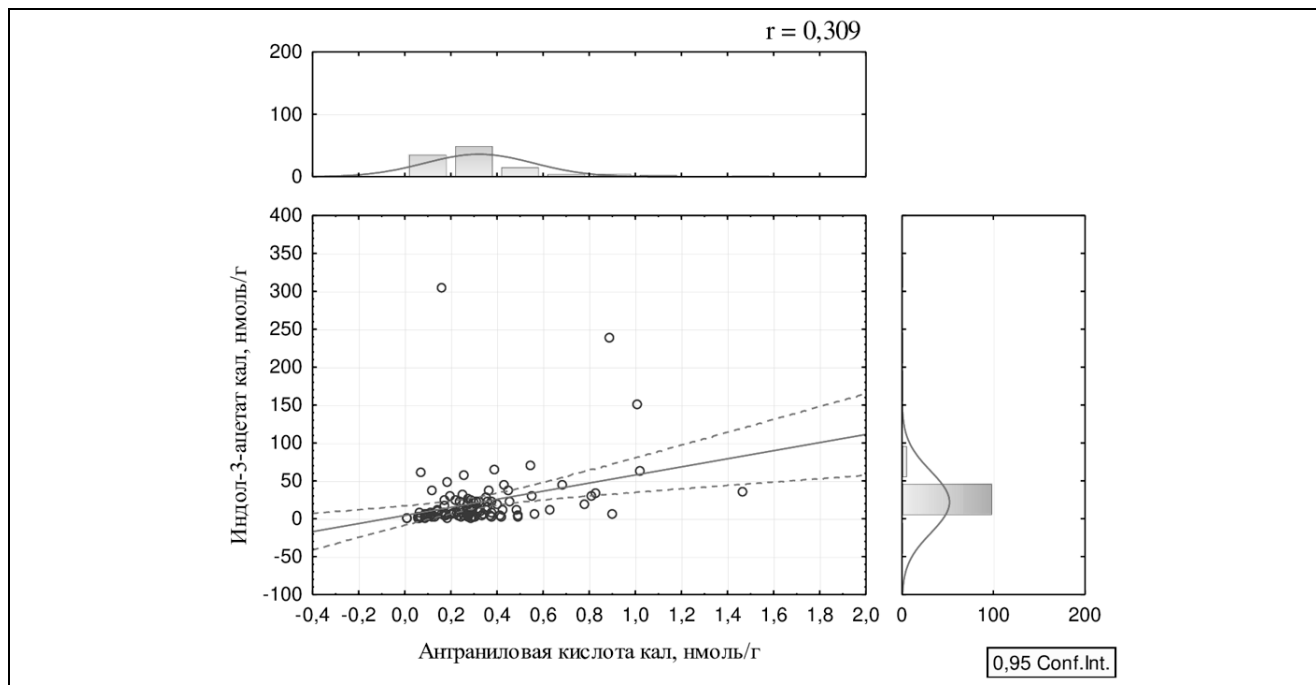


Рис. 2. Взаимосвязь содержания антраниловой кислоты и индол-3-ацетата в кале здоровых добровольцев

В группе здоровых доноров ксантуреновая кислота в сыворотке крови также статистически значимо связана с концентрацией индола в кале, хинолиновой кислотой и триптамином. В то же время концентрация хинолиновой кислоты в сыворотке крови статистически значимо коррелирует с содержанием в каловых экстрактах кинуренина и 3-гидроксииндолацетата.

Сравнивая взаимосвязь концентраций метаболитов в сыворотке крови и в образцах кала у пациентов с ожирением, авторы обнаружили, что статистически значимая прямая корреляционная связь сохраняется между сывороточным и кишечным содержанием индол-3-пропионата и появляется статистически значимая прямая корреляционная связь между содержанием индол-3-ацетата в кале и в сыворотке крови (табл. 2).

Следует отметить, что у пациентов с ожирением исчезают корреляционные связи для индол-3-ацетата и антраниловой кислоты в кале. Также не существует статистически значимой зависимости концентраций хинолиновой и ксантуреновой кислот в сыворотке крови от содержания антрани-

ловой кислоты или индол-3-ацетата в кале. Возможно, данное наблюдение связано с тем, что при ожирении происходит обеднение таксономического разнообразия микроорганизмов кишечника, которые продуцируют антраниловую кислоту из индол-3-ацетата.

Установлено, что у пациентов с ожирением статистически значимо уменьшается продукция антраниловой кислоты на фоне повышенной продукции индол-3-ацетата. Так, у лиц с ожирением концентрация антраниловой кислоты в каловых экстрактах составляла  $0,189 \pm 0,264$  нмоль/г, тогда как у здоровых обследованных –  $0,319 \pm 0,235$  нмоль/г. Видимо, из кишечника в кровь всасывается преимущественно индол-3-ацетат, в связи с чем наблюдалось статистически значимое увеличение индол-3-ацетата в сыворотке крови у пациентов с ожирением и согласованность концентраций данного метаболита в кишечнике и в сыворотке крови. У пациентов с ожирением сывороточная концентрация индол-3-ацетата была статистически значимо выше (на 38%) в сравнении с нормой и составляла  $1633 \pm 1166$  нмоль/л.

**Таблица 2. Статистически значимые корреляции содержания метаболитов триптофанового обмена в сыворотке крови и кале у больных с ожирением**

Показатель кал, нмоль/г	Показатель кровь, нмоль/л	$r$ при $p < 0,05$
Индол	Триптамин	0,25
Кинуренин	Хинолиновая кислота	0,31
Кинуренин	Ксантуреновая кислота	0,31
Кинуренин	Индол-3-лактат	0,21
3-Гидроксииндолацетат	Индол-3-лактат	0,20
3-Гидроксииндолацетат	Индол-3-бутират	0,25
Ксантуреновая кислота	Кинуренин	0,28
Ксантуреновая кислота	Индол-3-лактат	0,22
Ксантуреновая кислота	Индол-3-акрилат	0,19
Ксантуреновая кислота	Индол-3-бутират	0,29
Кинуреновая кислота	Кинуренин	0,24
Кинуреновая кислота	Индол-3-бутират	0,22
Индол-3-лактат	Индол-3-карбоксальдегид	0,25
<b>Индол-3-ацетата</b>	<b>Индол-3-ацетата</b>	<b>0,43</b>
Индол-3-карбоксальдегид	Кинуренин	0,19
Индол-3-карбоксальдегид	Антраниловая кислота	0,31
Индол-3-карбоксальдегид	Индол-3-акрилат	0,19
<b>Индол-3-пропионат</b>	<b>Индол-3-пропионат</b>	<b>0,20</b>
Триптамин	Индол-3-бутират	0,22

Интересно, что индол-3-ацетат в кишечном содержимом в норме коррелирует не только с концентрацией антраниловой кислоты, а и с индол-3-карбоксальдегидом, 3-гидроксииндолацетатом, кинуренином, хинолиновой кислотой и самим индолом (табл. 3), молекулой quorum sensing, которая положительно регулирует везикуллогенез [17]. Кроме того, антраниловая кислота является предшественником в образовании молекулы аутоиндуктора – 3-гидрокси-2-алкилхинолона (PQS) [18]. При ожирении явно изменяется регуляторный фон аутоиндукторов и, видимо, одним из

важных метаболических сдвигов является нарушение конверсии индол-3-ацетата в антранилат. У пациентов с ожирением также, как и у здоровых обследованных, сохраняется взаимосвязь концентраций индол-3-ацетата и кинуренина, а также индол-3-ацетата и 3-гидроксииндолацетата в анализах кала (табл. 3).

Помимо этого, появляется новая, не характерная для здоровых добровольцев взаимосвязь между индол-3-ацетатом и ксантуреновой кислотой, а также индол-3-ацетатом и кинуреновой кислотой в анализах кала.

**Таблица 3. Взаимосвязь концентраций различных метаболитов триптофанового обмена с индол-3-ацетатом в кале у здоровых добровольцев и у больных с ожирением**

Метаболиты триптофанового обмена в кале	Индол-3-ацетат, нмоль/г ( <i>r</i> )	
	Здоровые добровольцы	Больные ожирением
Индол	0,196 (при $p=0,044$ )	0,047
Хинолиновая кислота	0,291 (при $p=0,003$ )	0,114
Кинуренин	0,299 (при $p=0,002$ )	0,233 (при $p=0,017$ )
3-Гидроксииндолацетат	0,467 (при $p=0,001$ )	0,628 (при $p=0,001$ )
Антралиловая кислота	0,308 (при $p=0,001$ )	0,025
Ксантуреновая кислота	0,096	0,222 (при $p=0,023$ )
Кинуреновая кислота	0,121	0,199 (при $p=0,042$ )
Индол-3-лактат	0,092	-0,056
Индол-3-карбоксальдегид	0,207 (при $p=0,033$ )	1,000
Индол-3-акрилат	0,094	0,092
Индол-3-пропионат	0,114	0,042
Триптамин	0,131	0,092

Индол-3-ацетат и индол-3-пропионат являются доминантными метаболитами индольного пути обмена триптофана в кишечнике [2, 14] как в норме, так и при ожирении. Данные метаболиты имеют исключительно микробиотическое происхождение [2]. У здоровых лиц и у пациентов с ожирением существует статистически значимая взаимосвязь между содержанием индол-3-пропионата в кале и сыворотке крови. Это вполне логично, так как именно индол-3-пропионат принимает участие в регуляции проницаемости кишечника и всасывании различных веществ, поэтому данная согласованность концентраций является своеобразной метаболической константой. У пациентов с ожирением появляется статистически значимая взаимосвязь между содержанием индол-3-ацетата в кале и в сыворотке крови.

На основании полученных взаимосвязей можно предположить, что в норме индол-3-ацетат в кишечнике частично подвергается превращению в метаболиты кинуренинового пути – антралиловую кислоту, которая затем влияет на сывороточную концентрацию хинолиновой и ксантуреновой

кислот. Возможно, что при ожирении снижается превращение индол-3-ацетата в антралилат и данный метаболит индола непосредственно всасывается в кровь, что и обеспечивает его высокую концентрацию в сыворотке крови у пациентов с ожирением. Это может быть обусловлено тем, что снижается микробиотическое разнообразие кишечника [12, 13]. Кроме того, повышение концентрации сывороточного индол-3-ацетата при ожирении может иметь компенсаторно-приспособительное значение, так как повышение концентрации индол-3-ацетата в организме предотвращает внеадипоцитарное депонирование жира и жировую инфильтрацию печени.

## ВЫВОДЫ

Установлено, что у здоровых лиц и у пациентов с ожирением существуют статистически значимые взаимосвязи содержания индол-3-пропионата в образцах кала и сыворотки крови. У пациентов с ожирением появляется взаимосвязь между содержанием индол-3-ацетата в кале и в сыворотке крови. У здоровых добровольцев суще-



стует статистически значимая взаимосвязь индол-3-ацетата и антраниловой кислоты в кишечнике, что может свидетельствовать о том, что индол-3-ацетат частично превращается микроорганизмами в антраниловую кислоту. Повышение индол-3-ацетата у пациентов с ожирением может иметь защитный механизм, так как ингибирует синтез нейтральных жиров в печени и предотвращает ее жировое перерождение.

Работа выполнена в рамках договора № 0373100122119000041 по проекту «Создание банка биообразцов сыворотки крови и фекалий от здоровых доноров и пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом II типа, нарушением мукозального барьера желудочно-кишечного тракта с целью выявления кандидатных видонеспецифических медиаторов систем quorum sensing микробиоты человека, модулирующих эндокринную и метаболическую функцию жировой ткани».

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Соблюдение этических норм

Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России протокол № 186 от 26.06.2019 г. Все больные подписали информированное добровольное согласие на использование биологического материала в научных целях.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhang J., Guo Z., Xue Z., et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J.* 2015; 9: 1979–90; doi: 10.1038/ismej.2015.11.
- Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018; 6: 716–24; doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
- Osadchiy V., Labus J.S., Gupta A., et al. Correlation of tryptophan metabolites with connectivity of extended central reward network in healthy subjects. *PLoS One.* 2013; 8: e0201772; doi: 10.1371/journal.pone.0201772.
- Wang S.Z., Yu Y.J., Adeli K. Role of Gut Microbiota in Neuroendocrine Regulation of Carbohydrate and Lipid Metabolism via the Microbiota-Gut-Brain-Liver Axis. *Microorganisms.* 2020; 8(4): 527; doi: 10.3390/microorganisms8040527.
- Zhao Z.H., Xin F.Z., Xue Y. Indole-3-propionic acid inhibits gut dysbiosis and endotoxin leakage to attenuate steatohepatitis in rats. *Exp. Mol. Med.* 2019; 51(9): 1–14; doi: 10.1038/s12276-019-0304-5.
- Knudsen C., Neyrinck A.M., Lanthier N., et al. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: promising prospects for clinical interventions? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab Care* 2019; 22(5): 393–400; doi: 10.1097/MCO.0000000000000584.
- Krishnan S., Ding Y., Saedi N., et al. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites modulate inflammatory response in hepatocytes and macrophages. *Cell Rep.* 2018; 23(4): 1099–1111.
- Wong C.B., Tanaka A., Kuhara T., et al. Potential effects of indole-3-lactic acid, a metabolite of human bifidobacteria, on NGF-induced neurite outgrowth in PC12 cells. *Microorganisms.* 2020; 8(3): 1099–1111; doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.109.
- Koay Y.C., Wali J.A., Luk S., et al. Ingestion of resistant starch by mice markedly increases microbiome-derived metabolites. *FASEB J.* 2019; 33(7): 8033–42; doi: 10.1096/fj.201900177R.
- Zhang L.S., Davies S.S. Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions. *Genome Med.* 2016; 8(1): 46; doi: 10.1186/s13073-016-0296-x.
- www.genome.jp – KEGG Pathway – Tryptophan metabolism.
- Shestopalov A.V., Shatova O.P., Gaponov A.M., et al. The study of tryptophan metabolite concentrations in blood serum and fecal extracts from obese children. *Biomed. Khim.*; 66(6): 494–501; doi: 10.18097/PBMC20206606494.
- Santos-Paulo S., Costello S., Forster S., et al. The gut microbiota as a therapeutic target for obesity: a scoping review. *Nutr. Res. Rev.* 2021; 8: 1–33; doi: 10.1017/S0954422421000160.
- Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Y. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Eksp. Klin. Gastroenterol.* 2016; 12(12): 6–29.
- Гапонов А.М., Волкова Н.И., Ганенко Л.А. Особенности микробиома толстой кишки у пациентов с ожирением при его различных фенотипат. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2021; 98(2): 144–155; doi:10.36233/0372-9311-66 (Gaponov A.M., Volkova N.I., Ganenko L.A. Osobennosti mikrobioma tolstoj kishki u pacientov s ozhireniem pri ego razlichnyh fenotipat. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii.* 2021; 98(2): 144–155; doi:10.36233/0372-9311-66).
- Comai S., Bertazzo A., Brughera M. Tryptophanin health and disease. *Adv. Clin. Chem.* 2020; 95: 165–218; doi: 10.1016/bs.acc.2019.08.005.
- Wu S., Liu J., Liu C., et al. Quorum sensing for population level control of bacteria and potential therapeutic applications. *Cell Mol. Life Sci.* 2020; 77(7): 1319–43; doi: 10.1007/s00018-019-03326-8.
- Dehghani M., Kazemi P.H., Shariat, et al. Microorganisms, tryptophan metabolism, and kynurenine pathway: a complex interconnected loop influencing human health status. *Int. J. Tryptophan. Res.* 2019; 12: 1178646919852996; doi: 10.1177/1178646919852996.

Поступила 2 июля 2021 г.

# COUPLING FEATURES OF INTESTINAL AND SERUM INDOLE POOLS IN OBESITY

© Authors, 2021

## A.V. Shestopalov

Dr.Sc. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

ORCID 0000-0002-1428-7706

E-mail: al-shest@yandex.ru

## O.P. Shatova

Ph.D. (Med.), Associate Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

ORCID0000-0003-4265-1293

E-mail: shatova.op@gmail.com

## A.A. Zabolotneva

Ph.D. (Biol.), Associate Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

ORCID0000-0001-5389-7833

E-mail: a.zabolotneva@gmail.com

## A.M. Gaponov

Ph.D. (Med.),

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric, Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia)

ORCID 0000-0002-3429-1294

E-mail: zorba@yandex.ru

## N.E. Moskaleva

Ph.D. (Biol.), Senior Research Scientist, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

ORCID 0000-0002-7309-8913

## S.A. Appolonova

Ph.D. (Chem.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

ORCID 0000-0002-7309-8913

## V.V. Makarov

Ph.D. (Biol.), Analyst, Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks (Moscow, Russia)

ORCID 0000-0001-9495-0266

## S.M. Yudin

Dr.Sc. (Med.), Professor, Director of the Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks (Moscow, Russia)

ORCID 0000-0002-7942-8004

## A.G. Rumyantsev

Dr.Sc. (Med.), Professor, Academician RAS,

President of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric, Hematology, Oncology and Immunology;

Honorary Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

ORCID 0000-0002-1632-4822

## S.A. Roumiantsev

Dr.Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

ORCID 0000-0002-7418-0222

**Relevance.** It is known that indole and its derivatives are formed in the intestine from tryptophan and, entering the host's body, play both a local regulatory role and a systemic effect on the body. Purpose of the study. To assess the relationship between the content of various metabolites of tryptophan metabolism in feces and blood serum in healthy individuals and in obese patients.

**Material and methods.** We examined 266 patients with an average age of  $39.9 \pm 4.2$  years, of which 138 were conditionally healthy, the rest were obese. The concentrations of metabolites in blood and feces were determined using the HPLC method.

**Results.** We found that in both healthy and obese patients there is a statistically significant direct correlation between the concentration of indole-3-propionate in feces and blood. Whereas in obese patients, there is a statistically significant positive relationship between the content of indole-3-acetate in feces and serum. At the same time, in healthy patients, the levels of indole-3-acetate and anthranilic acid in feces are interrelated, which may indicate that indole-3-acetate is normally partially converted by microorganisms into anthranilic acid. A decrease in the formation of indole-3-acetate from anthranilic acid in obese patients and, as a consequence, an increase in the absorption of indole-3-acetate and an increase in it in the blood may have a compensatory-adaptive mechanism that protects against extra-adipocytic deposition of neutral fats.

**Key words:** obesity, indole-3-propionate, indole-3-acetate, anthranilic acid, kynurenine.

**For citation:** Shestopalov A.V., Shatova O.P., Zabolotneva A.A., Gaponov A.M., Moskaleva N.E., Appolonova S.A., Makarov V.V., Yudin S.M., Rumyantsev A.G., Roumiantsev S.A. Coupling features of intestinal and serum indole pools in obesity. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(10):3–12. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-10-01>