

Взаимосвязь кишечного микробиома с сывороточными молекулами средней массы у женщин в менопаузе

Н.Е. Гаращенко, Н.В. Семёнова, Н.Л. Белькова, О.А. Никитина, Е.А. Новикова,
Н.Е. Смурова, Е.С. Клименко, С.И. Колесников, А.С. Лесная, Л.И. Колесникова

*Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16*

Резюме

В менопаузу состав микробиоты кишечника претерпевает изменения. В это же время возникает возрастной дефицит половых гормонов, что считается основой развития метаболических нарушений, в том числе окислительного и карбонильного стресса, а это может быть одной из причин изменения содержания молекул средней массы (МСМ). Цель исследования – установить взаимосвязь между уровнем МСМ и представителями микробиоты кишечника у женщин в менопаузе. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 98 женщин, соответствующих следующим критериям: возраст от 45 до 69 лет, аменорея или нарушения менструального цикла, уровень антимюллерова гормона менее 1,2 нг/мл. Критерии исключения: обострение хронических и наличие инфекционных заболеваний, сахарный диабет, прием антибактериальных препаратов в течение трех последних месяцев. Количественную оценку состояния микробиоты кишечника проводили с применением коммерческой тест-системы «Колонофлор-16 (премиум)» методом ПЦР. Содержание МСМ оценивали в сыворотке крови спектрофотометрически при длинах волн 238, 254, 260 и 280 нм с последующим расчетом коэффициентов распределения. **Результаты.** Выявлено наличие линейной зависимости между уровнем МСМ и составом микробиоты кишечника: увеличение общей бактериальной массы, а также количество в образцах кала *Bacteroides* spp., *Roseburia inulinivorans* положительно коррелирует с содержанием МСМ, определяемых на всех длинах волн. Бактериальные показатели также ассоциированы с коэффициентами распределения 238/260 и 238/280. **Заключение.** У женщин в менопаузе уровень МСМ взаимосвязан с количественными параметрами микробиоты кишечника и отдельных ее представителей, однако изменения данных показателей нельзя однозначно трактовать как патологические, поскольку это может быть частью естественных физиологических процессов.

Ключевые слова: средние молекулы, кишечный микробиом, менопауза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Семёнова Н.В., e-mail: natkor_84@mail.ru

Для цитирования. Гаращенко Н.Е., Семёнова Н.В., Белькова Н.Л., Никитина О.А., Новикова Е.А., Смурова Н.Е., Клименко Е.С., Колесников С.И., Лесная А.С., Колесникова Л.И. Взаимосвязь кишечного микробиома с сывороточными молекулами средней массы у женщин в менопаузе. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):181–187. doi: 10.18699/SSMJ20250515

Interrelationships between gut microbiome and serum medium mass molecules in menopausal women

N.E. Garashchenko, N.V. Semenova, N.L. Belkova, O.A. Nikitina, E.A. Novikova,
N.E. Smurova, E.S. Klimenko, S.I. Kolesnikov, A.S. Lesnaya, L.I. Kolesnikova

*Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
664003, Irkutsk, Timiryazeva st., 16*

Abstract

During menopause, the composition of the gut microbiota undergoes changes. At the same time, age-related deficiency of sex hormones occurs, which is considered the basis for the development of metabolic disorders, including oxidative and carbonyl stress, and this may be one of the reasons for the change in the medium mass molecules (MMM) content.

Aim of the study was to establish the relationship between the MMM level and representatives of the gut microbiota in menopausal women. **Material and methods.** The study involved 98 women who met the following criteria: age from 45 to 69 years, amenorrhea or menstrual irregularities, anti-Müllerian hormone level less than 1.2 ng/ml. Exclusion criteria: exacerbation of chronic and presence of infectious diseases, diabetes mellitus, taking antibacterial drugs during the last three months. A quantitative assessment of the state of the gut microflora was performed using the test system Kolonoflor-16 (premium) by PCR. The MMM content was assessed in blood serum by a spectrophotometry at 238, 254, 260 and 280 nm with subsequent calculation of distribution ratio. **Results.** The presence of a linear relationship between the MMM content and the gut microbiome composition was revealed: an increase in the total bacterial mass, as well as the content of *Bacteroides* spp., *Roseburia inulinivorans* in fecal samples, positively correlates with the MMM level determined at all wavelengths. Bacterial indicators are also associated with distribution ratio 238/260 and 238/280. **Conclusions.** In menopausal women, the MMM level is interconnected with the volume of gut microbiota and the content of its individual representatives, however, changes in these indicators cannot be unambiguously interpreted as pathological, since this can be part of natural physiological processes.

Key words: medium mass molecules, gut microbiome, menopause.

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

Correspondence author. Semenova N.V., e-mail: natkor_84@mail.ru

Citation. Garashchenko N.E., Semenova N.V., Belkova N.L., Nikitina O.A., Novikova E.A., Smurova N.E., Klimenko E.S., Kolesnikov S.I., Lesnaya A.S., Kolesnikova L.I. Interrelationships between gut microbiome and serum medium mass molecules in menopausal women. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(5):181–187. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250515

Введение

Менопауза – период между началом нарушения репродуктивной функции и полным ее угасанием, свидетельствующий об интенсификации регрессивных процессов в организме. Период менопаузальных изменений – один из критических моментов в жизни женщины, которые происходят в организме на фоне изменения гормонального фона. Показано, что различия в метаболизме и уровнях эстрогенов связаны с изменениями микробного разнообразия кишечника [1, 2]. Естественно предположить, что состав микробиоты кишечника в менопаузу претерпевает значительные изменения, но исследования в данной области немногочисленны [3, 4]. Кишечный микробиом может оказывать влияние на состояние организма, в том числе посредством изменения окислительно-восстановительного баланса, модуляции синтеза ферментов с про- и антиоксидантной активностью. Не исключено и взаимовлияние указанных процессов и микробиома [5–7].

Именно возрастной дефицит половых гормонов считается причиной развития метаболических нарушений, в том числе окислительного и карбонильного стресса [8, 9], что может стать причиной клеточных нарушений и соответствующего изменения содержания молекул средней массы (МСМ) – группы биологически активных веществ пептидной природы с молекулярной массой более 500 Да [10]. На современном этапе МСМ рассматриваются в качестве маркера эндогенной интоксикации, изучается их роль в патогене-

незе различных состояний, таких как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и др. [11–15].

Существует мнение, согласно которому эндогенная интоксикация является этиологическим фактором синдрома системного воспалительного ответа [16]. МСМ структурно схожи с регуляторными пептидами и способны связывать и блокировать клеточные рецепторы, изменяя внутриклеточный метаболизм [17]. В этой связи представляет интерес установление взаимосвязи между уровнем МСМ и представителями микробиоты кишечника у женщин в менопаузе, что и стало целью настоящего исследования.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 98 женщин, соответствующих следующим критериям: возраст от 45 до 69 лет, аменорея или нарушения менструального цикла, заключающиеся в стабильных колебаниях (от 7 дней и выше) по продолжительности последовательных циклов, уровень антимюллерова гормона не превышает 1,2 нг/мл. Критерии исключения: обострение хронических и наличие инфекционных заболеваний, сахарный диабет, прием антибактериальных препаратов в течение трех последних месяцев. Информированное согласие о добровольном участии в исследовании, утвержденное в составе протокола исследования Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (вы-

писка из заседания № 3.1.3 от 28.09.2022), было предварительно подписано всеми участниками исследования. В работе соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2024 ред.).

Кровь для исследования забирали из локтевой вены в раннее утреннее время натощак в соответствии с общепринятыми требованиями. Содержание МСМ оценивали в сыворотке крови на спектрофотометре СФ-2000 по рекомендациям В.Б. Гаврилова и соавт. [18]. Измерение проводили на следующих длинах волн 238, 254, 260 и 280 нм. Уровень фракции выражали в условных единицах (у.е.) оптической плотности. Также рассчитывали коэффициенты 238/260, 238/280 и 280/254. Фекалии собирали в пробирки с металлическими шариками с целью гомогенизации материала (ZR BashingBead Lysis Tubes, Zymo Research, США), ДНК выделяли с использованием коммерческого набора Stool Genomic DNA Kit (CWBIO, Китай) в соответствии с инструкцией производителя. Количественную оценку состояния микробиоты кишечника проводили с применением тест-системы «Колонофлор-16 (премиум)» (АльфаЛаб, Россия) методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени.

Статистические исследования проводили на платформе R Studio, версия 2024.12.1, сборка 563 для Windows. Для построения изображений применяли пакет ggplot2 и gridExtra. В качестве теста на нормальность использовали критерий Шапиро – Уилка. Показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]) для распределений, значимо отличающихся от нормального, и в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) для выборок, распределенных по нормальному закону. Расчет линейной регрессионной модели произведен при помощи стандартных средств языка R. Коэффициент корреляции Спирмена рассчитан с использованием пакета coin. Критический уровень значимости заявлен на уровне 0,05.

Результаты

Содержание МСМ и коэффициенты распределения фракций представлены в табл. 1, состав и структура кишечной микробиоты – в табл. 2. На следующем этапе был проведен анализ корреляции количественных показателей состава микробиоты кишечника с уровнем фракции МСМ. Установлено, что количество *Bacteroides* spp., *R. inulinivorans* и общая бактериальная масса слабо положительно коррелируют с изменением по-

казателей эндогенной интоксикации на всех длинах волн (табл. 3). Помимо корреляции с уровнем фракции МСМ, обнаружена статистически значимая ассоциация приведенных бактериальных показателей (*Bacteroides* spp., *R. inulinivorans*) с рассчитанными коэффициентами 238/260 ($r = 0,29$, $p = 0,004$; $r = 0,29$, $p = 0,004$ соответственно) и 238/280 ($r = 0,29$, $p = 0,005$; $r = 0,25$, $p = 0,013$ соответственно), в то время как коэффициент 280/254 не показал статистически значимую взаимосвязь ни с одним из указанных показателей микробиоты.

Обсуждение

У пожилых людей, как правило, выявляется более низкое общее таксономическое разнообразие микробиомов, чем у молодых, и более высокая распространенность *Bacteroidota* [19]. В данном исследовании не выявлено корреляции между возрастом пациенток и количеством *Bacteroides* spp., как и корреляции между возрастом и уровнем МСМ. Однако полученные данные об ассоциации уровня МСМ с составом микробиоты кишечника в целом и *Bacteroides* spp. в частности позволяют предположить наличие продуктов метаболизма бактерий в составе МСМ. Это подтверждается сведениями о том, что представители данного рода синтезируют группу ферментов, вызывающих деструкцию белковых молекул [20].

Существует мнение, что об эндогенной интоксикации свидетельствует дисбаланс определенных веществ. Для его оценки используются коэффициенты, рассчитываемые по показателям отношения уровня МСМ, определенных на разных длинах волн. Полученные коэффициенты рассматриваются как значимая характеристика развития и тяжести патологических процессов. Пептидно-нуклеотидный коэффициент 238/260 говорит о соотношении сдвигов в содержании пептидов, а коэффициент ароматичности 238/280

Таблица 1. Содержание МСМ и коэффициенты распределения в исследуемой группе

Table 1. MMM concentration and distribution ration in the samples

Параметр	Значение
МСМ 238 нм, у. е.	0,0831 [0,0501; 0,1187]
МСМ 254 нм, у. е.	0,1316 [0,1153; 0,1517]
МСМ 260 нм, у. е.	0,1539 [0,1383; 0,1792]
МСМ 280 нм, у. е.	0,2989 [0,2490; 0,3391]
Коэффициент 238/260	0,5306 $\pm$ 0,2196
Коэффициент 238/280	0,2855 $\pm$ 0,1186
Коэффициент 280/254	2,2196 $\pm$ 0,2340

Таблица 2. Количественные показатели кишечного микробиоценоза, lg(KOE/г кала)

Table 2. Quantitative characteristics of gut microbiome, lg(CFU/g faeces)

Показатель	Значение	Референтное значение
Общая бактериальная масса	13,00 [12,70 ;13,30]	11–13
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,90 [6,48; 6,70]	7–8
<i>Bifidobacterium</i> spp.	11,00 [10,30; 11,67]	9–10
<i>Escherichia coli</i>	8,95 [8,30; 9,70]	6–8
<i>Bacteroides</i> spp.	12,78 [12,48; 13,00]	9–12
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	12,00 [11,70; 12,30]	8–11
<i>Bacteroides thetaomicronn</i>	8,48 [0,00; 9,73]	Допустимо любое количество
<i>Akkermansia muciniphila</i>	9,80 [6,97;11,23]	Не более 11
<i>Enterococcus</i> spp.	0,00 [0,00; 5,48]	Не более 8
<i>E. coli</i> энтеропатогенная	0,00 [0,00; 0,00]	Не более 4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,00 [0,00; 0,00]	Не более 4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,00 [0,00; 0,00]	Не более 4
<i>Candida</i> spp.	0,00 [0,00; 0,00]	Не более 4
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,00 [0,00; 0,00]	Не более 4
<i>Clostridium difficile</i>	0,00 [0,00; 0,00]	–
<i>Clostridium perfringens</i>	0,00 [0,00; 5,70]	–
<i>Proteus vulgaris</i> <i>P. mirabilis</i>	0,00 [0,00; 0,00]	Не более 4
<i>Citrobacter</i> spp.	0,00 [0,00; 0,00]	Не более 4
<i>Enterobacter</i> spp.	0,00 [0,00; 7,60]	Не более 4
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0,00 [0,00; 3,75]	–
<i>Parvimonas micra</i>	0,00 [0,00; 6,43]	–
<i>Salmonella</i> spp.	0,00 [0,00; 0,00]	–
<i>Shigella</i> spp.	0,00 [0,00; 0,00]	–
<i>Blautia</i> spp.	8,39 [0,00; 9,70]	8–11
<i>Acinetobacter</i> spp.	7,30 [6,97; 7,67]	Не более 6
<i>Streptococcus</i> spp.	7,60 [6,60; 8,70]	Не более 8
<i>Eubacterium rectale</i>	10,95 [10,30; 11,48]	8–11
<i>Roseburia inulinivorans</i>	10,78 [10,00; 11,30]	8–10
<i>Prevotella</i> spp.	9,54 [7,48; 11,57]	Не более 11
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	6,60 [0,00; 8,95]	Не более 10
<i>Methanospaera stadmanae</i>	0,00 [0,00; 5,98]	Не более 6
<i>Ruminococcus</i> spp.	7,81 [6,48; 8,99]	Не более 11

характеризует соотношение хроматофоров ароматической и неароматической природы [21]. Снижение коэффициента ароматичности может указывать на активность процессов синтеза клетками биологически активных соединений, а пептидно-нуклеотидного коэффициента – на накопление в организме продуктов метаболизма, обладающих токсическим влиянием (продукты

неполного распада белков и гидрофобные токсины).

Полученные нами результаты показали, что существует корреляция между вышеупомянутыми коэффициентами и общей бактериальной массой кишечника, а также содержанием *Bacteroides* spp. и *R. inulinivorans*. Таким образом, можно предположить, что микробиота кишечника вносит серьезный вклад в формирование дисбаланса

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа

Table 3. Rank correlation test results

Параметр	Коэффициент корреляции	<i>p</i>
Общая бактериальная масса и МСМ 238 нм	0,27	0,007
Общая бактериальная масса и МСМ 254 нм	0,32	0,001
Общая бактериальная масса и МСМ 260 нм	0,32	0,002
Общая бактериальная масса и МСМ 280 нм	0,31	0,001
<i>Bacteroides</i> spp. и МСМ 238 нм	0,33	0,001
<i>Bacteroides</i> spp. и МСМ 254 нм	0,32	0,001
<i>Bacteroides</i> spp. и МСМ 260 нм	0,34	0,001
<i>Bacteroides</i> spp. и МСМ 280 нм	0,33	0,001
<i>Roseburia inulinivorans</i> и МСМ 238 нм	0,31	0,002
<i>Roseburia inulinivorans</i> и МСМ 254 нм	0,29	0,003
<i>Roseburia inulinivorans</i> и МСМ 260 нм	0,29	0,004
<i>Roseburia inulinivorans</i> и МСМ 280 нм	0,34	0,001

Примечание. Представлены только статистически значимые корреляции.

веществ, характеризующих эндогенную интоксикацию. Известно, что *Bacteroides* spp. продуцируют большое количество метаболитов, многие из которых по своим характеристикам подходят под определение МСМ: разнообразные пептиды, содержащие более трех аминокислот в составе, нуклеотиды, жирные кислоты [20]. Важно отметить, что короткоцепочечные жирные кислоты имеют массу, едва превышающую 100 Да, и относятся к молекулам низкой массы [22]. Основными метаболитами *R. inulinivorans* считаются бутират и пропионат – короткоцепочечные жирные кислоты [23]. Однако поскольку род *Bacteroides* и изучаемый вид *R. inulinivorans* являются представителями нормальной анаэробной микробиоты, существует вероятность, что изменение уровня МСМ не всегда свидетельствует о развитии эндогенной интоксикации, а может быть лишь показателем физиологических изменений в ходе жизненного цикла.

Для дальнейшего изучения взаимосвязи между кишечным микробиомом и маркерами эндогенной интоксикации необходимо установить качественный и количественный состав группы объектов, называемых МСМ.

Заключение

Уровень показателей эндогенной интоксикации взаимосвязан с количественными параметрами микробиоты кишечника и отдельных ее представителей у женщин в менопаузе. Однако изменения данных показателей нельзя однозначно трактовать в контексте патологических нару-

шений организма – возможно, они являются частью естественных физиологических процессов.

Список литературы / References

1. Fuhrman B.J., Feigelson H.S., Flores R., Gail M.H., Xu X., Ravel J., Goedert J.J. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(12):4632–4640. doi: 10.1210/jc.2014-2222
2. Flores R., Shi J., Fuhrman B., Xu X., Veenstra T.D., Gail M.H., Gajer P., Ravel J., Goedert J.J. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J. Transl. Med.* 2012;10:253. doi: 10.1186/1479-5876-10-253
3. Schreurs M.P.H., de Vos van Steenwijk P.J., Romano A., Dieleman S., Werner H.M.J. How the gut microbiome links to menopause and obesity, with possible implications for endometrial cancer development. *J. Clin. Med.* 2021;10(13):2916. doi: 10.3390/jcm10132916
4. Bradley E., Haran J. The human gut microbiome and aging. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2359677. doi: 10.1080/19490976.2024.2359677
5. Semenova N., Garashchenko N., Kolesnikov S., Darenskaya M., Kolesnikova L. Gut microbiome interactions with oxidative stress: mechanisms and consequences for health. *Pathophysiology.* 2024;31(3):309–330. doi: 10.3390/pathophysiology31030023
6. Ni Q., Zhang P., Li Q., Han Z. Oxidative stress and gut microbiome in inflammatory skin diseases. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;10:849985. doi: 10.3389/fcell.2022.849985

7. Jose S., Bhalla P., Suraishkumar G.K. Oxidative stress decreases the redox ratio and folate content in the gut microbe, *Enterococcus durans* (MTCC 3031). *Sci. Rep.* 2018;8(1):12138. doi: 10.1038/s41598-018-30691-4
8. Brichagina A.S., Semenova N.V., Kolesnikova L.I. Age-related menopause and carbonyl stress. *Adv. Gerontol.* 2022;12(4):456–462. doi: 10.1134/S2079057022040051
9. Семёнова Н.В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы). *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2014;(2):120–125.
Semyonova N.V. Oxidative stress and menopause (review of literature). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2014;(2):120–125. [In Russian]
10. Zheng G., Cao J., Wang X.H., He W., Wang B. The gut microbiome, chronic kidney disease, and sarcopenia. *Cell Commun. Signal.* 2024;22(1):558. doi: 10.1186/s12964-024-01922-1
11. Пшеничная Е.В., Астафьева Е.В. Значимость уровня молекул средней массы в плазме крови как показателя эндогенной интоксикации в прогнозировании гломерулонефрита у детей с геморрагическим васкулитом. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2024;25(1):66–72. doi:10.24412/2686-7338-2024-1-66-72
Pshenichnaya E.V., Astaf'eva E.V. The significance of the level of average weight molecules in blood plasma, as an indicator of endogenous intoxication, in predicting glomerulonephritis in children with hemorrhagic vasculitis. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass.* 2024;25(1):66–72. [In Russian]. doi: 10.24412/2686-7338-2024-1-66-72
12. Даренская М.А., Чугунова Е.В., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В., Никитина О.А., Колесникова Л.И. Показатели эндогенной интоксикации и липопероксидации в динамике лечения α -липоевой кислотой мужчин с диабетической нефропатией в стадии микроальбуминурии. *Клин. нефролог.* 2021;13(3):38–43. doi: 10.18565/nephrology.2021.3.38-43
Darenskaya M.A., Chugunova E.V., Kolesnikov S.I., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Nikitina O.A., Kolesnikova L.I. Indicators of endogenous intoxication and lipid peroxidation in the dynamics of treatment with α -lipoic acid in men with diabetic nephropathy at the stage of microalbuminuria. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology.* 2021;13(3):38–43. [In Russian]. doi: 10.18565/nephrology.2021.3.38-43
13. Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А., Севостьянова И.В., Воронина П.Н. Оценка эндогенной интоксикации на основе изучения веществ средней и низкой молекулярной массы у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Мед. сов.* 2022;(17):106–115. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-17-106-115
Prokofieva T.V., Polunina O.S., Polunina E.A., Sevostyanova I.V., Voronina P.N. Assessment of endogenous intoxication based on the study of medium and low molecular weight substances in patients with myocardial infarction against a background of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology.* 2022;(17):106–115. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-17-106-115
14. Семёнова Н.В., Никитина О.А., Новикова Е.А., Карачева А.Н., Марьян А.Ю., Колесников С.И., Лабыгина А.В., Колесникова Л.И. Показатели эндогенной интоксикации в динамике неосложненной беременности. Молекулы средней массы и продукты липопероксидации. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2024;178(11):605–609. doi: 10.47056/0365-9615-2024-178-11-605-609
Semenova N.V., Nikitina O.A., Novikova E.A., Karacheva A.N., Marianian A.Yu., Kolesnikov S.I., Labygina A.V., Kolesnikova L.I. Indicators of endogenous intoxication in uncomplicated pregnancy. Medium-weight molecules and lipid peroxidation products. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2025;178(5):643–646. doi: 10.1007/s10517-025-06390-2
15. Nongnuch A., Kitiyakara C., Sappadungsuk S., Sathirapongsasuti N., Vipattawat K., Zhang P., Davies N., Davenport A. Pilot study to investigate differences in middle molecules, oxidative stress and markers of peripheral vascular disease in patients treated by high flux haemodialysis and haemodiafiltration. *PLoS ONE.* 2021;16(10):e0258223. doi: 10.1371/journal.pone.0258223
16. Барсукова М.А., Дмитриев Л.С., Якубенко Е.Д., Хомутов Е.В. Оптимизация режима осаждения белков при определении молекул средней массы как маркера эндогенной интоксикации. *Университетская клиника.* 2021;(1):46. doi: 10.26435/uc.v0i1(38).656
Barsukova M.A., Dmitriev L.S., Yakubenko E.D., Khomutov E.V. Optimization of the protein deposition regime in determining average mass molecules as a marker of endogenous intoxication. *Universitetskaya klinika = University Clinic.* 2021;(1):46. [In Russian]. doi: 10.26435/uc.v0i1(38).656
17. Бельская Л.В., Косенок В.К., Массард Ж., Завьялов А.А. Состояние показателей липопероксидации и эндогенной интоксикации у больных раком легкого. *Вестн. РАМН.* 2016;71(4):313–322. doi: 10.15690/vramn712
Belskaya L.V., Kosenok V.K., Massard Zh., Zav'yalov A.A. Status indicators of lipid peroxidation and endogenous intoxication in lung cancer patients. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(4):313–322. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn712

18. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А., Конев С.В., Алейникова О.В. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови. *Клин. лаб. диагност.* 1999;(2):13–17.
- Gavrilov V.B., Bidula M.M., Furmanchuk D.A., Konev S.V., Aleinikova O.V. Evaluation of intoxication of the body by the imbalance between the accumulation and binding of toxins in the blood plasma. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 1999;(2):13–17. [In Russian]
19. Ling Z., Liu X., Cheng Y., Yan X., Wu S. Gut microbiota and aging. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022;62(13):3509–3534. doi: 10.1080/10408398.2020.1867054
20. Fernandez-Cantos M.V., Babu A.F., Hanhineva K., Kuipers O.P. Identification of metabolites produced by six gut commensal Bacteroidales strains using non-targeted LC-MS/MS metabolite profiling. *Microbiol. Res.* 2024;283:1–11. doi: 10.1016/j.micres.2024.127700
21. Юдакова О.В., Григорьев Е.В. Интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность, уровень молекул средней массы как показатели эндогенной интоксикации при распространенном перитоните. *Клин. лаб. диагност.* 2004;(10):20.
- Yudakova O.V., Grigoryev E.V. The intensity of lipid peroxidation and of antioxidant activity and the level of average-weight molecules as indicators of endogenous intoxication in generalized peritonitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2004;(10):20. [In Russian].
22. Tomás-Pejó E., González-Fernández C., Greses S., Kennes C., Otero-Logilde N., Veiga M.C., Bolzonella D., Müller B., Passoth V. Production of short-chain fatty acids (SCFAs) as chemicals or substrates for microbes to obtain biochemicals. *Biotechnol. Biofuels Bioprod.* 2023;16(1):96. doi: 10.1186/s13068-023-02349-5. doi: 10.1186/s13068-023-02349-5
23. Wang J., Zhu N., Su X., Gao Y., Yang R. Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis. *Cells.* 2023;12(5):793. doi: 10.3390/cells12050793

Сведения об авторах:

Гаращенко Надежда Евгеньевна, e-mail: nadzelin@mail.ru

Семёнова Наталья Викторовна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-6512-1335, e-mail: natkor_84@mail.ru

Белькова Наталья Леонидовна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9720-068X, e-mail: nlbelkova@gmail.com

Никитина Ольга Андреевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1926-9694, e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

Новикова Елизавета Анатольевна, ORCID: 0009-0001-1207-3309, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Смурова Надежда Евгеньевна, ORCID: 0009-0004-3614-6631, e-mail: nadinasmurova@mail.ru

Клименко Елизавета Станиславовна, ORCID: 0000-0003-0979-8816, e-mail: klimenko.elizabet@gmail.com

Колесников Сергей Иванович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0003-2124-6328,

e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com

Лесная Анастасия Сергеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1055-4608

Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0003-3354-2992, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Information about the authors:

Nadezhda E. Garashchenko, e-mail: nadzelin@mail.ru

Natalia V. Semenova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6512-1335, e-mail: natkor_84@mail.ru

Natalia L. Belkova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9720-068X, e-mail: nlbelkova@gmail.com

Olga A. Nikitina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1926-9694, e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

Elizaveta A. Novikova, ORCID: 0009-0001-1207-3309, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Nadezhda E. Smurova, ORCID: 0009-0004-3614-6631, e-mail: nadinasmurova@mail.ru

Elizaveta S. Klimenko, ORCID: 0000-0003-0979-8816, e-mail: klimenko.elizabet@gmail.com

Sergey I. Kolesnikov, doctor of medical sciences, professor, academician RAS, ORCID: 0000-0003-2124-6328,

e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com

Anastasia S. Lesnaya, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1055-4608, e-mail: tasi1212@mail.ru

Lyubov I. Kolesnikova, doctor of medical sciences, professor, academician RAS, ORCID: 0000-0003-3354-2992,

e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Поступила в редакцию 23.04.2025

После доработки 19.06.2025

После повторной доработки 04.09.2025

Принята к публикации 06.09.2025

Received 23.04.2025

Revision received 19.06.2025

Second revision received 04.09.2025

Accepted 06.09.2025