



¹ Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

² Федеральный
научно-клинический
центр инфекционных
болезней Федерального
медико-биологического
агентства России,
Санкт-Петербург

³ Военно-медицинская
академия
им. С.М. Кирова

⁴ Национальный
медицинский
исследовательский
центр
им. В.А. Алмазова

⁵ Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

Управление кишечной микробиотой как адъювантная стратегия вес-редуцирующей терапии, включая агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида: роль арабиногалактана и лактоферрина

Н.В. Бакулина, д.м.н., проф.¹, И.Г. Бакулин, д.м.н., проф.¹,
С.М. Захаренко, к.м.н., доц.^{2,3}, С.И. Ситкин, к.м.н., доц.^{1,4},
Ю.Ш. Халимов, д.м.н., проф.⁵

Адрес для переписки: Игорь Геннадьевич Бакулин, igbakulin@yandex.ru

Для цитирования: Бакулина Н.В., Бакулин И.Г., Захаренко С.М. и др. Управление кишечной микробиотой как адъювантная стратегия вес-редуцирующей терапии, включая агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида: роль арабиногалактана и лактоферрина. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (4): 58–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-4-58-66

Распространенность ожирения достигла масштабов глобальной эпидемии. На сегодняшний день установлено, что патогенез ожирения выходит за рамки простого дисбаланса калорий и обусловлен множеством причин, основными из которых являются инсулинорезистентность, дисбаланс цитокинов и адипокинов, нарушение аутофагии, воздействие генетических и экологических факторов, нарушение микробиоты. Современные данные указывают на критическую роль кишечной микробиоты и дефицита пищевых волокон в развитии метаболической дисфункции. В статье рассматриваются механизмы, связывающие диету с низким содержанием пищевых волокон, дисбиоз кишечника и ожирение, включая нарушение целостности кишечного барьера, системное воспаление и регуляцию энергетического гомеостаза. Особое внимание уделяется взаимодействию микробиоты с новейшими классами препаратов для лечения ожирения – агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, такими как семаглутид и тирзепатид. Анализируется потенциал стратегий, объединяющих фармакотерапию и модуляцию микробиоты с помощью пребиотических пищевых волокон и лактоферрина, в повышении эффективности и переносимости лечения.

Ключевые слова: ожирение, пищевые волокна, пребиотики, микробиота кишечника, дисбиоз, инкретины, семаглутид, тирзепатид, глюкагоноподобный пептид 1, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, арабиногалактан, лактоферрин

Введение

Ожирение, распространенность которого на сегодняшний день приобрела характер глобальной пандемии, ассоциировано с повышенным риском развития сахарного диабета (СД) 2 типа, сердечно-сосудистых и ряда онкологических заболеваний. Согласно результатам исследования глобального бремени болезней [1], в 2021 г. с избыточной массой тела и ожирением было связано 3,71 млн смертей и 129 млн лет жизни с поправкой на инвалидность [2]. Бремя заболеваний, связанных с ожирением, за последние два десятилетия увеличилось более чем на 15%. Высокий индекс массы тела (ИМТ) признан основным фактором риска развития СД 2 типа,

на который приходится более 52% глобального бремени диабета [2].

Традиционно внимание в стратегиях снижения веса было сосредоточено на дефиците калорий. Однако накопленные данные свидетельствуют, что значимым независимым фактором развития метаболического синдрома и ожирения является качество питания, в частности дефицит пищевых волокон (ПВ). Пищевые волокна, не перевариваемые в тонкой кишке, служат основным субстратом для микробиоты толстой кишки, определяя ее состав и функциональную активность. Нарушение этого симбиоза – дисбиоз – признано важным патогенетическим звеном ожирения, метаболического синдрома



и метаболически ассоциированной жировой болезни печени [3–6].

Аналоги инкретинов – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) (лираглутид, семаглутид) и комбинированные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1/глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) (тирзепатид) – совершили революцию в лечении ожирения [7]. Вопрос о связи эффективности этих препаратов с использованием других возможностей управления весом, такими как изменение питания, физическая активность, бариатрическая хирургия, становится актуальным направлением исследований [8].

Целью настоящего обзора стала систематизация данных о роли ПВ и микробиоты в патогенезе ожирения и оценка обоснованности применения пищевых волокон как компонента комплексных стратегий снижения массы тела, включая терапию агонистами рецепторов ГПП-1 и ГИП. Микробиоценоз любой локализации функционирует на основании общебиологических механизмов выживания групп организмов, объединенных общими условиями пребывания. В целях максимального выживания полимикробной популяции микробиоценозы человека используют суммарный метаболический потенциал. Изменение структуры питательных субстратов, поступающих извне (питание макроорганизма), приводит к метаболическим сдвигам внутри микробной популяции. При выраженном дефиците ключевых пищевых субстратов формируется метаболический дисбиоз, затрагивающий на первом этапе межмикробные взаимодействия. Утрата ключевых микробных метаболитов сопровождается нарушением регуляции как внутри микробиоценоза, так и на уровне макроорганизма (фаза регуляторного дисбиоза). Следствием этих процессов являются изменения не только состава и функции микробиоты, но и функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая нарушение экспрессии рецепторов, а также дистантные метаболические эффекты, обусловленные изменением антигенной стимуляции, утратой ключевых протективных микробных факторов и избыточным образованием патогенетически значимых продуктов метаболизма.

Дефицит пищевых волокон и дисбиоз – ключевые звенья патогенеза ожирения

Эволюция диеты и дефицит пищевых волокон

Переход от традиционного рациона, богатого клетчаткой, к потреблению высокоочищенной пищи привел к драматическому сокращению потребления ПВ. Рекомендуемое адекватное потребление пищевых волокон составляет 14 г на 1000 ккал, или 25 г/сут для взрослых женщин и 38 г/сут для взрослых мужчин. Однако среднее потребление пищевых волокон в США составляет всего 17 г/сут для лиц старше 20 лет – примерно половину от рекомендуемого уровня и значительно ниже оптимального потребления (25–29 г/сут), ассоциированного со снижением риска развития различных заболеваний. В Великобритании средний суточный уровень потребления ПВ составляет 21 г для мужчин и 17 г для женщин, при этом только 13% мужчин и 4% женщин достигают рекомендованных 30 г [9–11].

Патогенетические последствия дефицита пищевых волокон и дисбиоза

Среди патогенетических последствий дефицита пищевых волокон и дисбиоза выделяют следующие.

Снижение продукции короткоцепочечных жирных кислот. Из-за недостаточного потребления ПВ комменсальные бактерии (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium prausnitzii*) лишаются необходимого субстрата для ферментации с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – ацетата, пропионата и бутирата [12–14].

Бутират служит основным энергоресурсом для колоноцитов, поддерживая целостность кишечного барьера. Его дефицит приводит к повышению проницаемости кишечной стенки и риску транслокации липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий, запускающих системное воспаление низкой степени активности – ключевой фактор развития инсулинорезистентности и ожирения. Показано, что повышенные уровни ЛПС в плазме, вызванные увеличенной кишечной проницаемостью при ожирении, индуцированной диетой, способствуют формированию инсулинорезистентности через активацию Toll-подобного рецептора 4 и последующему развитию метаболического воспаления [5, 15–18].

Нарушение регуляции аппетита и энергетического обмена. Пропионат и ацетат влияют на выработку кишечных пептидов (ГПП-1, пептид YY), регулирующих чувство насыщения через вагусные и центральные механизмы. Короткоцепочечные жирные кислоты стимулируют секрецию ГПП-1 через рецепторы свободных жирных кислот FFAR2 (GPR43) и FFAR3 (GPR41) на L-клетках кишечника. Установлено, что целенаправленная доставка пропионата в толстую кишку увеличивает постпрандиальные уровни ГПП-1 и пептида YY, снижает потребление энергии и предотвращает набор веса у взрослых с избыточной массой тела. Дисбиоз смещает энергетический баланс в сторону увеличения поступления калорий из пищи и влияет на метаболизм желчных кислот [19–24].

Изменение состава микробиоты. Дефицит ПВ обуславливает сокращение численности сахаролитических бактерий и увеличение доли протеолитических и условно-патогенных видов бактерий, что усугубляет метаболические нарушения. При проведении систематического обзора и метаанализа установлено, что вмешательство с использованием ПВ способствует повышению численности *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., а также концентрации бутирата в кале по сравнению с применением плацебо. Определенные кишечные бактерии, включая *Clostridium XIVb*, *Dorea* spp., *Enterobacter cloacae* и *Collinsella aerofaciens*, способствуют развитию ожирения, увеличивая извлечение энергии, проницаемость кишечника и воспалительный ответ через транслокацию ЛПС. Напротив, полезные бактерии, такие как *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Vescimonas* и *Dysosmobacter welbionis*, улучшают целостность кишечного барьера, регулируют продукцию КЦЖК и модулируют фактор адипоцитоза, индуцированный голоданием, что в совокупности поддерживает метаболическое здоровье, снижая накопление жира и воспаление [5, 14, 25, 26].



Инкретиновая терапия ожирения: семаглутид и тирзепатид

Механизмы действия

Семаглутид (агонист рецепторов ГПП-1) и тирзепатид (коагонист рецепторов ГПП-1/ГИП) воспроизводят эффекты инкретиновых гормонов. Их центральное действие заключается в подавлении аппетита и усилении чувства насыщения через рецепторы гипоталамуса и ствола мозга. Периферическое действие данных препаратов включает замедление опорожнения желудка, стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина и регуляцию секреции глюкагона. При этом тирзепатид и семаглутид различаются по влиянию на глюкагон. Так, тирзепатид стимулирует его секрецию, семаглутид подавляет. Кроме того, тирзепатид оказывает прямое влияние на функцию белой жировой ткани [7].

Влияние на микробиоту

Воздействие семаглутида и тирзепатида на микробиоту подтверждается результатами клинических исследований. Установлено, что оба препарата модулируют состав кишечной микробиоты, увеличивая численность полезных бактерий (*Akkermansia muciniphila* и бактерий, продуцирующих КЦЖК, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* spp.) и снижая численность провоспалительных бактерий. Согласно результатам систематического обзора 2025 г., агонисты рецепторов ГПП-1 оказывают значительное влияние на состав и разнообразие микробиоты. Важно отметить, что эти эффекты могут быть как прямыми (через замедление моторики ЖКТ), так и опосредованными (через улучшение метаболизма) [27, 28].

Нежелательные эффекты инкретинов

Несмотря на положительный эффект терапии инкретинами на микробиоту, развитие побочных эффектов со стороны ЖКТ представляет серьезную проблему. Среди наиболее частых указывают тошноту (28–44% случаев), диарею (23–30%), рвоту (13–24%), запоры (11–24%), абдоминальную боль (6–20%) и диспепсию (6–10%). Эти нежелательные явления обычно отмечаются в первые недели терапии и при титрации дозы, чаще при применении высоких доз и наличии в анамнезе заболеваний ЖКТ. Реже наблюдаются вздутие живота, отрыжка, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит, метеоризм, снижение аппетита, а также замедление опорожнения желудка, что может приводить к гастропарезу и кишечной непроходимости. Повышен также риск развития холелитиаза и холецистита, особенно при выраженном снижении веса. Эти симптомы наиболее выражены в первые недели терапии и при титрации дозы. Обычно они уменьшаются при достижении стабильной дозы, но могут сохраняться и влиять на приверженность лечению [29, 30].

Дефицитные состояния при терапии агонистами рецепторов ГПП-1

Терапия агонистами рецепторов ГПП-1, включая семаглутид, и коагонистом рецепторов ГПП-1/ГИП тирзепатидом связана с повышенным риском развития дефицита ряда микронутриентов, в том числе железа. Подавление аппетита, индуцированное агонистами рецепторов

ГПП-1, может усугублять преобладающие дефициты микронутриентов. Так, дефицит железа встречается у 45% пациентов с ожирением [31]. В совместном руководстве американских обществ по питанию и ожирению 2025 г. указывается, что значительное снижение (на 16–39%) калорийности рациона при терапии инкретинами может приводить к недостаточному потреблению железа, кальция, магния, цинка и ряда витаминов, особенно при энергетическом потреблении менее 1200 ккал/сут у женщин и 1800 ккал/сут у мужчин [32].

В пилотном исследовании, проведенном P. Melis и соавт. (2025 г.), продемонстрировано снижение кишечной абсорбции железа у пациентов с СД 2 типа на фоне терапии семаглутидом, что может быть связано с замедлением опорожнения желудка и изменением кислотности желудочного содержимого [33]. Исследование В. Johnson и соавт. (2025 г.) выявило недостаточное потребление нутриентов у пациентов, получавших агонисты рецепторов ГПП-1, что подчеркивает необходимость мониторинга и коррекции дефицитных состояний [34]. Национальное регистровое исследование S.C. Vain и соавт. (2023 г.) показало, что применение агонистов рецепторов ГПП-1 ассоциировано со снижением уровня ферритина в крови у пациентов с СД 2 типа и гемохроматозом, что указывает на влияние этих препаратов на метаболизм железа [35].

Взаимодействие микробиоты, пищевых волокон и инкретиновой терапии: гипотезы и перспективы

Для достижения и удержания оптимального веса представляется перспективным изучение двусторонней связи между состоянием микробиоты и эффективностью инкретиновых препаратов.

Возможность влияния микробиоты на эффективность терапии *Модуляция чувствительности и достижение эффективности при меньших дозах инкретивов*. Микробиота через продукцию КЦЖК может влиять на экспрессию рецепторов к ГПП-1 в кишечнике и на вагусные афферентные пути, потенциально модулируя ответ на лечение [36]. В исследовании SURMOUNT-3, в котором оценивалась эффективность тирзепатида у пациентов, достигших $\geq 5\%$ снижения веса после 12-недельной интенсивной программы модификации образа жизни, включавшей изменение питания, на 72-й неделе было зафиксировано значительно большее изменение веса в группе тирзепатида, чем в группе плацебо, – $-18,4$ и $+2,5\%$ соответственно ($p = 0,001$). Это подчеркивает синергизм эффектов фармакотерапии и изменения образа жизни [37].

Снижение риска развития побочных эффектов и повышение приверженности терапии инкретинами. Улучшение моторики и консистенции стула за счет восстановления микробного равновесия и продукции бутирата может помочь в управлении желудочно-кишечными побочными эффектами (тошнота, запоры), характерными для начала терапии агонистами рецепторов ГПП-1. *Обеспечение устойчивости результата*. Формирование здоровой микробиоты может способствовать поддержанию сниженного веса после отмены или уменьшения дозы препарата.



Интеграция стратегий, направленных на восстановление микробиоты, в протоколы лечения ожирения представляется логичным и многообещающим шагом. Рекомендация по увеличению потребления ПВ (до 30–40 г/сут) или назначению пребиотических добавок может рассматриваться не только как базовая диетологическая коррекция, но и как адъювантный подход для потенцирования эффекта инкретиновых препаратов, улучшения их переносимости и долгосрочной стабилизации достигнутых результатов.

Рекомендации по интеграции ПВ в протоколы лечения нашли отражение в совместном руководстве ведущих американских обществ по питанию и ожирению 2025 г. В документе подчеркивается, что ПВ стимулируют секрецию ГПП-1 через ферментацию в толстой кишке с образованием КЦЖК [32]. В нем также отмечена роль клетчатки в управлении желудочно-кишечными побочными эффектами, характерными для терапии агонистами рецепторов ГПП-1.

Биологически активная добавка, содержащая арабиногалактан и лактоферрин, как возможный выбор для пребиотической поддержки при снижении веса

Арабиногалактан

Арабиногалактан (АГ) из лиственницы представляет собой растворимое пищевое волокно с доказанными пребиотическими свойствами. Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования с участием 30 здоровых взрослых, прием АГ в дозе 15 г/сут в течение шести недель приводил к значительному снижению соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* в кишечной микробиоте, увеличению численности *Bacteroidetes* и тенденции к росту содержания *Bifidobacterium*. Указанное соотношение имеет критическое значение при ожирении, поскольку его повышение ассоциировано с увеличенной экстракцией энергии из пищи и метаболической дисфункцией [38–40].

В исследовании *in vitro* с использованием динамической модели проксимального отдела толстой кишки ТИМ-2 (TNO In Vitro Model of the Colon) продемонстрировано, что микробиота от лиц с ожирением и нормальной массой тела по-разному ферментирует АГ. У лиц с нормальной массой тела ферментация АГ приводила к более высокой продукции бутирата, тогда как у лиц с ожирением – пропионата. Важно, что микробиота от лиц с нормальной массой тела стимулировала бактерии родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii* – ключевых продуцентов КЦЖК, в том числе бутирата и пропионата [41]. Еще одно исследование показало, что АГ действует как функционально селективное пищевое волокно, способное обогащать кишечную микробиоту наиболее полезными представителями, такими как *Bifidobacterium longum* и *Gemmiger*, бутират-продуцент, филогенетически близкий к *Faecalibacterium prausnitzii* [42].

К механизмам действия АГ относят стимуляцию продукции КЦЖК, особенно пропионата и бутирата, которые активируют рецепторы свободных жирных

кислот FFAR2 и FFAR3 на L-клетках кишечника, вызывая таким образом эндогенную секрецию ГПП-1 и пептида YY. Недавнее исследование показало, что АГ улучшает гомеостаз кишечника через *Bacteroides thetaiotaomicron*. Данная бактерия продуцирует пропионат и повышает экспрессию FFAR3 (GPR41) в толстой кишке. Этот механизм синергичен с действием экзогенных агонистов рецепторов ГПП-1, что потенциально может усиливать их эффективность [43]. Кроме того, продемонстрирована способность фракций АГ модулировать кишечную микробиоту и ее метаболическую активность, влияя на гомеостаз холестерина и оказывая потенциальный гиполипидемический эффект [44].

Лактоферрин

Лактоферрин (ЛФ) – железосвязывающий гликопротеин врожденного иммунитета с доказанными иммунологическими эффектами [45]. Результаты систематического обзора 2023 г. подтвердили, что ЛФ оказывает двойное действие на метаболизм человеческого организма – стимулирующее в физиологических условиях и восстанавливающее при патологических состояниях, включая ожирение, инсулинорезистентность и метаболический синдром [46].

В клиническом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 26 японских мужчин и женщин с абдоминальным ожирением (ИМТ > 25 кг/м², площадь висцерального жира > 100 см²) показано, что прием ЛФ в дозе 300 мг/сут в течение восьми недель приводил к значительному снижению площади висцерального жира по сравнению с использованием плацебо – -14,6 и -1,8 см² соответственно (p = 0,009) [43]. Наблюдалось также достоверное уменьшение массы тела (-1,5 против +1,0 кг), ИМТ (-0,6 против +0,3 кг/м²) и окружности бедер (-2,6 против -0,2 см), при этом побочные эффекты отсутствовали [47].

Экспериментальные исследования на моделях ожирения, индуцированного высокожировой диетой, демонстрируют множественные механизмы действия ЛФ. Так, ЛФ, принимаемый в течение 15 недель, значительно снижал прирост массы тела, висцеральное ожирение, уровни глюкозы, лептина и липидов в сыворотке крови, а также уменьшал выраженность печеночного стеатоза. Молекулярный анализ показал подавление экспрессии адипогенных и провоспалительных генов (белок 1c, связывающий регуляторные элементы стеролов (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c, SREBP-1c), синтаза жирных кислот (Fatty Acid Synthase, FAS), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1, MCP-1), лептин) в печени и эпидидимальной жировой ткани [48].

Оценка компонентов сывороточного белка показала, что ЛФ вызывает устойчивое снижение массы тела и жировой массы, ослабляет снижение энергетических затрат, связанное с ограничением калорий, уменьшает уровни лептина и инсулина в плазме, улучшает клиренс глюкозы и снижает стеатоз печени, причем эти эффекты частично независимы от калорийности потребляемой пищи [13].



Критически важным механизмом действия ЛФ является способность модулировать состав кишечной микробиоты и снижать хроническое воспаление низкой активности, характерное для ожирения [49]. В исследовании, проведенном на мышах с ожирением, показано, что прием ЛФ ассоциировался со снижением уровней общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, а также с повышением уровня липопротеинов высокой плотности. Кроме того, ЛФ подавлял метаболическую эндотоксемию и ослаблял хронический воспалительный ответ. Он повышал экспрессию белков плотных контактов в кишечнике, улучшая целостность кишечного барьера. Анализ микробиоты показал, что ЛФ изменял структуру кишечной микробиоты, снижая соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* и увеличивая относительную численность *Alistipes*, *Acidobacteriota*, *Psychrobacter* и *Bryobacter* [50].

В исследовании на мышах применение лактоферрина в сочетании с гипоксией способствовало профилактике развития ожирения и неалкогольной жировой болезни печени за счет контроля прибавки массы тела, улучшения глюкозо-липидного обмена, восстановления состава кишечной микробиоты (увеличение содержания бактерий, продуцирующих КЦЖК, и снижение численности сульфатредуцирующих патобионтов семейства *Desulfovibrionaceae*), а также за счет модуляции профиля желчных кислот (снижение уровня гидрофобных и повышение уровня гидрофильных желчных кислот), что уменьшало абсорбцию холестерина [51].

Как железосвязывающий гликопротеин с уникальными свойствами регуляции гомеостаза железа, ЛФ представляет особый интерес в контексте профилактики и коррекции дефицита железа при проведении терапии инкретинами. Систематический обзор и метаанализ клинических исследований показал, что эффект перорального приема лактоферрина превосходит эффект применения сульфата железа в отношении повышения уровня сывороточного железа (разница – 41,44 мкг/дл; $p < 0,00001$), ферритина (разница – 13,60 нг/мл; $p = 0,003$) и гемоглобина (разница – 11,80 г/дл; $p < 0,00001$) [52]. При этом ЛФ значительно снижал уровень провоспалительного интерлейкина 6 (разница – 45,59 пг/мл; $p < 0,00001$) [52]. Механизм действия лактоферрина обусловлен не столько прямым увеличением абсорбции железа, сколько его противовоспалительным эффектом, восстанавливающим нормальный транспорт железа из клеток в кровь за счет модуляции оси «гепсидин – ферропортин» [53].

В клиническом исследовании с участием беременных женщин с анемией воспаления продемонстрировано, что лактоферрин в дозе 100 мг дважды в день (70–84 мкг элементарного железа) оказался более эффективным, чем сульфат железа (105 мг элементарного железа), в отношении повышения гематологических показателей за счет снижения уровня интерлейкина 6 и восстановления экспрессии ферропортина [54].

С учетом того что терапия агонистами рецепторов ГПП-1 может нарушать абсорбцию железа и усугублять его дефицит на фоне сниженного потребления пищи, включение лактоферрина в состав нутритивной поддержки представляется патогенетически обоснованным. Лактоферрин не только улучшает показатели железа через

противовоспалительные механизмы, но и обладает лучшей желудочно-кишечной переносимостью по сравнению с традиционными препаратами железа, что особенно важно для пациентов с желудочно-кишечными побочными эффектами инкретиновой терапии. Кроме того, лактоферрин участвует в регуляции гомеостаза меди через взаимодействие с церулоплазмином, что может иметь значение для поддержания оптимального микроэлементного статуса при снижении веса [55].

Синергизм действия арабиногалактана и лактоферрина

С учетом описанных выше эффектов комбинация АГ и ЛФ может обеспечивать комплементарные механизмы действия, усиливающие эффективность терапии, направленной на снижение веса.

Двойная модуляция микробиоты. Арабиногалактан действует как классический пребиотик, селективно стимулируя рост полезных, функционально важных бактерий кишечной экосистемы (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Gemmiger*), тогда как лактоферрин оказывает как антимикробное воздействие против энтеропатогенов, так и пребиотическое, способствуя размножению пробиотических бактерий. Таким образом, комбинация арабиногалактана и лактоферрина обеспечивает двойную регуляцию кишечной микробиоты – как за счет пребиотической стимуляции сахаролитических бактерий и продукции КЦЖК, так и за счет модуляции состава микробиоты и противовоспалительного влияния на микробиоценоз.

Усиление продукции КЦЖК и эндогенной секреции ГПП-1. Комбинация АГ и ЛФ реализует двойную регуляцию аппетита через усиление продукции КЦЖК с последующей активацией рецепторов FFAR2/FFAR3 и стимуляцией эндогенной секреции ГПП-1 и пептида YY в кишечнике, а также через потенцирование анорексигенного эффекта экзогенных агонистов рецепторов ГПП-1/ГИП.

Восстановление кишечного барьера. Совместное применение АГ с ЛФ обеспечивает двойное влияние в отношении восстановления кишечного барьера и снижения метаболической эндотоксемии. Так, бутират, образующийся при ферментации АГ, поддерживает энергетические потребности колоноцитов и экспрессию белков плотных контактов, тогда как ЛФ дополнительно повышает экспрессию этих белков и снижает ЛПС-индуцированное воспаление.

Противовоспалительное действие. Оба компонента снижают системное воспаление – АГ через модуляцию сигнальных путей NF-κB/MAPK/PPARγ и ингибирование инфламмосомы NLRP3, а ЛФ через подавление секреции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α, интерлейкина 1β, MCP-1) и стимуляцию секреции противовоспалительного интерлейкина 10. Указанные эффекты обеспечивают двойное влияние на снижение воспаления в кишечнике – АГ опосредованно уменьшает активацию воспалительных путей NF-κB/MAPK/NLRP3 через нормализацию микробиоты и КЦЖК-зависимые механизмы, а ЛФ непосредственно подавляет продукцию провоспалительных цитокинов и метаболическую эндотоксемию.

Улучшение липидного метаболизма. Лактоферрин непосредственно подавляет липогенез через снижение



экспрессии SREBP-1c и FAS, стимулирует β -окисление жирных кислот, тогда как арабиногалактан модулирует метаболизм желчных кислот и снижает абсорбцию холестерина.

Применение при терапии агонистами рецепторов ГПП-1/ГИП
Комбинация АГ и ЛФ может быть полезной и эффективной в качестве адъювантной терапии сопровождения при применении семаглутида и тирзепатида. При этом положительные эффекты будут реализовываться посредством нескольких механизмов. Во-первых, это потенцирование действия и повышение клинической эффективности. Так, стимуляция эндогенной секреции ГПП-1 через КЦЖК-зависимых механизмы может усиливать анорексический эффект экзогенных агонистов. Показано, что оценка базового состава микробиоты способна предсказать гликемический ответ на агонисты рецепторов ГПП-1, что подтверждает важность оптимизации микробиома для достижения максимальной эффективности терапии. Во-вторых, это улучшение переносимости редуцирующей вес терапии. Пищевые волокна, включая АГ, рекомендованы для купирования побочных эффектов инкретиновой терапии, особенно запоров. Арабиногалактан хорошо переносится в дозах до 15 г/сут, при этом без развития значимых побочных эффектов. В-третьих, комбинация АГ и ЛФ может обеспечить удержание результатов терапии ожирения, то есть достижение стойкой ремиссии. Формирование здоровой микробиоты и снижение системного воспаления следует рассматривать как воздействие на важнейшее звено патогенеза ожирения, что будет формировать условия для долгосрочных метаболических эффектов и удержания сниженной массы тела.

Заключение

Дефицит ПВ и дисбиоз кишечной микробиоты представляют собой ключевые патогенетические факторы развития ожирения и метаболического синдрома. Современная инкретиновая терапия агонистами рецепторов ГПП-1 (семаглутидом) и двойным агонистом рецепторов ГПП-1/ГИП (тирзепатидом) демонстрирует высокую эффективность в снижении массы тела, однако сопровождается желудочно-кишечными

побочными эффектами у значительной части пациентов и риском набора веса после отмены препаратов.

Интеграция пребиотических ПВ, в частности АГ и ЛФ, в протоколы лечения ожирения представляется как научно обоснованная стратегия оптимизации результатов фармакотерапии. Арабиногалактан селективно модулирует состав кишечной микробиоты, снижая соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* и стимулируя рост численности бактерий-продуцентов КЦЖК, которые через рецепторы FFAR2/FFAR3 усиливают эндогенную секрецию ГПП-1 и пептида YY. Лактоферрин снижает висцеральное ожирение, улучшает липидный метаболизм и восстанавливает целостность кишечного барьера через модуляцию микробиоты и подавление системного воспаления.

Комбинация АГ и ЛФ обеспечивает синергизм действия: двойную модуляцию микробиоты, усиление продукции КЦЖК с потенцированием эффекта экзогенных агонистов рецепторов ГПП-1/ГИП, восстановление кишечного барьера, снижение метаболической эндотоксемии и системного воспаления. Клинически это может проявляться улучшением переносимости инкретиновой терапии, особенно коррекцией нарушения стула и других желудочно-кишечных симптомов, повышением эффективности снижения веса и формированием устойчивого метаболического профиля для долгосрочного поддержания результатов терапии.

В совместном руководстве ведущих американских обществ по питанию и ожирению 2025 г. подчеркивается необходимость нутритивной поддержки при терапии агонистами рецепторов ГПП-1, включая увеличение потребления ПВ для управления побочными эффектами и оптимизации метаболических результатов. Использование пребиотических добавок с арабиногалактаном и лактоферрином может рассматриваться как безопасная и эффективная адъювантная стратегия для потенцирования эффекта инкретиновых препаратов, улучшения их переносимости и долгосрочной стабилизации достигнутого снижения массы тела и метаболических эффектов. 🌐

Конфликт интересов.

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

Литература

1. GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024; 403 (10440): 2162–2203.
2. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023; 402 (10397): 203–234.
3. Veluvali A., Snyder M. Dietary fiber deficiency in individuals with metabolic syndrome: a review. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2023; 26 (6): 564–569.
4. Wei B., Liu Y., Lin X., et al. Dietary fiber intake and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Clin. Nutr*. 2018; 37 (6 Pt. A): 1935–1942.
5. Iqbal M., Yu Q., Tang J., Xiang J. Unraveling the gut microbiota's role in obesity: key metabolites, microbial species, and therapeutic insights. *J. Bacteriol*. 2025; 207 (5): e0047924.
6. Lee C.J., Sears C.L., Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2020; 1461 (1): 37–52.
7. Gudzone K.A., Kushner R.F. Medications for obesity: a review. *JAMA*. 2024; 332 (7): 571–584.
8. Elmaleh-Sachs A., Schwartz J.L., Bramante C.T., et al. Obesity management in adults: a review. *JAMA*. 2023; 330 (20): 2000–2015.
9. Heymsfield S.B., Shapses S.A. Guidance on energy and macronutrients across the life span. *N. Engl. J. Med*. 2024; 390 (14): 1299–1310.



10. Dahl W.J., Stewart M.L. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: health implications of dietary fiber. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2015; 115 (11): 1861–1870.
11. Evans C.E.L. Dietary fibre and cardiovascular health: a review of current evidence and policy. *Proc. Nutr. Soc.* 2020; 79 (1): 61–67.
12. Tan J.K., Macia L., Mackay C.R. Dietary fiber and SCFAs in the regulation of mucosal immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 151 (2): 361–370.
13. Vinelli V., Biscotti P., Martini D., et al. Effects of dietary fibers on short-chain fatty acids and gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review. *Nutrients.* 2022; 14 (13): 2559.
14. So D., Whelan K., Rossi M., et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018; 107 (6): 965–983.
15. Knudsen K.E.B., Lærke H.N., Hedemann M.S. Impact of diet-modulated butyrate production on intestinal barrier function and inflammation. *Nutrients.* 2018; 10 (10): 1499.
16. Mukhopadhyay I., Mukhopadhyay P.L. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and their role in human health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2025; 23 (10): 635–651.
17. Velloso L.A., Folli F., Saad M.J. TLR4 at the crossroads of nutrients, gut microbiota, and metabolic inflammation. *Endocr. Rev.* 2015; 36 (3): 245–271.
18. Manco M., Putignani L., Bottazzo G.F. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr. Rev.* 2010; 31 (6): 817–844.
19. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S., et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012; 61 (2): 364–371.
20. Teyani R., Moniri N.H. Gut feelings in the islets: the role of the gut microbiome and the FFA2 and FFA3 receptors for short chain fatty acids on β -cell function and metabolic regulation. *Br. J. Pharmacol.* 2023; 180 (24): 3113–3129.
21. Christiansen C.B., Nordskov Gabe M.B., Svendsen B., et al. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2018; 315 (1): G53–G65.
22. Psichas A., Sleeth M.L., Murphy K.G., et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2015; 39 (3): 424–429.
23. Chambers E.S., Viardot A., Psichas A., et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015; 64 (11): 1744–1754.
24. Schertzer J.D., Lam T.K.T. Peripheral and central regulation of insulin by the intestine and microbiome. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021; 320 (2): E234–E239.
25. Salazar-Jaramillo L., de la Cuesta-Zuluaga J., Chica L.A., et al. Gut microbiome diversity within Clostridia is negatively associated with human obesity. *mSystems.* 2024; 9 (8): e0062724.
26. Le Roy T., Moens de Hase E., Van Hul M., et al. *Dysosmobacter welbionis* is a newly isolated human commensal bacterium preventing diet-induced obesity and metabolic disorders in mice. *Gut.* 2022; 71 (3): 534–543.
27. Duan X., Zhang L., Liao Y., et al. Semaglutide alleviates gut microbiota dysbiosis induced by a high-fat diet. *Eur. J. Pharmacol.* 2024; 969: 176440.
28. Wang R., Lin Z., He M., et al. The role of gut microbiota in tirzepatide-mediated alleviation of high-fat diet-induced obesity. *Eur. J. Pharmacol.* 2025; 1002: 177827.
29. Kushner R.F., Almandoz J.P., Rubino D.M. Managing adverse effects of incretin-based medications for obesity. *JAMA.* 2025; 334 (9): 822–823.
30. Ismael A., Scarlata G.G.M., Boitos I., et al. Gastrointestinal adverse events associated with GLP-1 RA in non-diabetic patients with overweight or obesity: a systematic review and network meta-analysis. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2025; 49 (10): 1946–1957.
31. Mehrtash F., Dushay J., Manson J.E. Integrating diet and physical activity when prescribing GLP-1s-lifestyle factors remain crucial. *JAMA Intern. Med.* 2025; 185 (9): 1151–1152.
32. Mozaffarian D., Agarwal M., Aggarwal M., et al. Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: a joint advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and the Obesity Society. *Obesity (Silver Spring)* 2025; 33 (8): 1475–1503.
33. Melis P., Lucijanac M., Kranjcec B., et al. The effect of semaglutide on intestinal iron absorption in patients with type 2 diabetes mellitus – a pilot study. *Diabetes Obes. Metab.* 2025; 27 (6): 3542–3545.
34. Johnson B., Milstead M., Thomas O. Investigating nutrient intake during use of glucagon-like peptide-1 receptor agonist: a cross-sectional study. *Front. Nutr.* 2025; 12: 1566498.
35. Bain S.C., Carstensen B., Hyveled L., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use is associated with lower blood ferritin levels in people with type 2 diabetes and hemochromatosis: a nationwide register-based study. *BMJ Open. Diabetes Res. Care.* 2023; 11 (3): e003300.
36. Cani P.D., Lecourt E., Dewulf E.M., et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 90 (5): 1236–1243.
37. Wadden T.A., Chao A.M., Machineni S., et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat. Med.* 2023; 29 (11): 2909–2918.
38. Saeidy S., Petera B., Pierre G., et al. Plants arabinogalactans: from structures to physico-chemical and biological properties. *Biotechnol. Adv.* 2021; 53: 107771.
39. Zheng J., Gong S., Han J. Arabinogalactan alleviates lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial barrier damage through adenosine monophosphate-activated protein kinase/silent information regulator 1/nuclear factor kappa-b signaling pathways in caco-2 cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (20): 15337.

СБРОСИТЬ ГРУЗ, ЧТОБЫ ОЩУТИТЬ ЛЕГКОСТЬ



ФИБРАКСИН

Источник пищевых волокон, увеличивающий выработку КЦЖК¹

Компоненты Фибраксин способствуют:

-  Уменьшению чувства голода²
-  Нормальной работе кишечника³
-  Регулированию обмена веществ⁴



СГР №: АМ 01.06.01.003.Р.0000193.09.22 от 13.09.2022

* КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты.

1. Келли Г.С. Арабиногалактан лиственницы: клиническая значимость нового иммуностимулирующего полисахарида // Altern Med Rev. 1999. 4(2): 96–103. 2. Лин Х.В., Фрасчетто А., Ковалик-мл Э.Дж. и др. Бутират и пропионат защищают от ожирения, вызванного неправильным питанием, и регулируют выработку гормонов в кишечнике посредством механизмов, не зависящих от рецептора свободных жирных кислот 3. // PLOS ONE. 2012. 7(4): e35240. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240>. 3. Банасевич Т. Можем ли мы увеличить свой собственный микробиом кишечника? Роль арабиногалактана и лактоферрина (Фибраксин) Терапия. 2019. 4. Бин Ли, Бо Чжан, Сюйдун Лю и др. Влияние лактоферрина на старение: роль и потенциал // Food & Function. 2021. 13. DOI: 10.1039/D1F002750F.

ООО «Альфасигма Рус».
115054, г. Москва, Павелецкая площадь, д. 2, стр. 2, +7 (495) 150-01-23,
info.ru@alfasigma.com

ALFASIGMA 
Фармацевтика как искусство

Реклама

Информация предназначена для специалистов здравоохранения
БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

АС-РУС-ФБС-67 (02-2026)



40. Chen O., Sudakaran S., Blonquist T., et al. Effect of arabinogalactan on the gut microbiome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in healthy adults. *Nutrition*. 2021; 90: 111273.
41. Aguirre M., de Souza C.B., Venema K. The gut microbiota from lean and obese subjects contribute differently to the fermentation of arabinogalactan and inulin. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0159236.
42. Rasoulimehrabani H., Khadem S., Hodžić A., et al. Evaluating the prebiotic activity of arabinogalactan on the human gut microbiota using 16S rRNA gene sequencing and Raman-activated cell sorting. *Microbiome Res. Rep.* 2025; 4 (3): 30.
43. Zhang S., Sun Y., Bian X., et al. Larch arabinogalactan alleviates colitis by modulating gut microbiota and promoting *Bacteroides thetaiotaomicron*. *J. Agric. Food Chem.* 2025; 73 (47): 30304–30315.
44. Machado F., Del Castillo M.D., Coimbra M.A., Coreta-Gomes F. Fermentation of arabinogalactan-rich fractions and regulation of metabolites produced by gut microbiota. 8th International Conference on Food Digestion, 2024. URI: <http://hdl.handle.net/10261/364515> (дата обращения: 26.03.2026).
45. Rizzi M., Manzoni P., Germano C., et al. Lactoferrin, a natural protein with multiple functions in health and disease. *Nutrients*. 2025; 17 (21): 3403.
46. Ianiro G., Niro A., Rosa L., et al. To boost or to reset: the role of lactoferrin in energy metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (21): 15925.
47. Ono T., Murakoshi M., Suzuki N., et al. Potent anti-obesity effect of enteric-coated lactoferrin: decrease in visceral fat accumulation in Japanese men and women with abdominal obesity after 8-week administration of enteric-coated lactoferrin tablets. *Br. J. Nutr.* 2010; 104 (11): 1688–1695.
48. Xiong L., Ren F., Lv J., et al. Lactoferrin attenuates high-fat diet-induced hepatic steatosis and lipid metabolic dysfunctions by suppressing hepatic lipogenesis and down-regulating inflammation in C57BL/6J mice. *Food Funct.* 2018; 9 (8): 4328–4339.
49. Brimelow R.E., West N.P., Williams L.T., et al. A role for whey-derived lactoferrin and immunoglobulins in the attenuation of obesity-related inflammation and disease. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017; 57 (8): 1593–1602.
50. Wang W., Zhang J., Li Y., et al. Lactoferrin alleviates chronic low grade inflammation response in obese mice by regulating intestinal flora. *Mol. Med. Rep.* 2024; 30 (2): 138.
51. Wu J.-X., He Q., Zhou Y., et al. Protective effect and mechanism of lactoferrin combined with hypoxia against high-fat diet induced obesity and non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Int. J. Biol. Macromol.* 2023; 227: 839–850.
52. Zhao X., Zhang X., Xu T., et al. Comparative effects between oral lactoferrin and ferrous sulfate supplementation on iron-deficiency anemia: a comprehensive review and meta-analysis of clinical trials. *Nutrients*. 2022; 14 (3): 543.
53. Ianiro G., Rosa L., Bonaccorsi di Patti M.C., et al. Lactoferrin: from the structure to the functional orchestration of iron homeostasis. *Biometals*. 2023; 36 (3): 391–416.
54. Lepanto M.S., Rosa L., Cutone A., et al. Efficacy of lactoferrin oral administration in the treatment of anemia and anemia of inflammation in pregnant and non-pregnant women: an interventional study. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2123.
55. Sokolov A.V., Ageeva K.V., Pulina M.O., et al. Effect of lactoferrin on oxidative features of ceruloplasmin. *Biometals*. 2009; 22 (3): 521–529.

Management of the Gut Microbiota as an Adjunctive Weight-Reduction's Strategy, Including Therapy with Glucagon-Like Peptide 1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonists: the Role of Arabinogalactan and Lactoferrin

N.V. Bakulina, PhD, Prof.¹, I.G. Bakulin, PhD, Prof.¹, S.M. Zakharenko, PhD, Assoc. Prof.^{2,3}, S.I. Sitkin, PhD, Assoc. Prof.^{1,4}, Yu.Sh. Khalimov, PhD, Prof.⁵

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

² Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov

⁴ V.A. Almazov National Medical Research Center

⁵ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Igor G. Bakulin, igbakulin@yandex.ru

The prevalence of obesity has reached global epidemic proportions. To date, it has been established that the pathogenesis of obesity goes beyond a simple calorie imbalance and is caused by a variety of causes, the primary ones being insulin resistance, cytokine and adipokine imbalance, autophagy impairment, the influence of genetic and environmental factors, and microbiota disruption. Contemporary data highlight the critical role of gut microbiota and dietary fiber deficiency in the development of metabolic dysfunction.

In this article, the authors examine the mechanisms linking low dietary fiber diets, gut dysbiosis, and obesity, including disruption of intestinal barrier integrity, systemic inflammation, and regulation of energy homeostasis. Particular attention is given to the interaction of microbiota with the latest classes of obesity pharmacotherapies – glucagon-like peptide 1 receptor agonists and glucose-dependent insulinotropic polypeptide, such as semaglutide and tirzepatide. The potential of combined strategies integrating pharmacotherapy with microbiota modulation via prebiotic dietary fibers and lactoferrin is analyzed to enhance treatment efficacy and tolerability.

Keywords: obesity, dietary fibers, prebiotics, gut microbiota, dysbiosis, incretins, semaglutide, tirzepatide, glucagon-like peptide 1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, arabinogalactan, lactoferrin