

УДК: 616.34-008.87:616-056.52

М.Б. Лясникова, Н.А. Белякова, М.И. Силкина, Н.О. Милая, И.Г. Цветкова, А.В. Ларева

## КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И АЛИМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Кафедра эндокринологии ФГБОУ ВО Тверской государственной  
медицинский университет Минздрава России*

**В обзоре литературы представлены основные результаты исследований, оценивающих роль кишечной микробиоты в развитии ожирения и сахарного диабета 2-го типа.**

**Ключевые слова:** *кишечная микробиота, сахарный диабет 2-го типа, ожирение.*

## GUT MICROBIOM AND ALIMENTARY-CONSTITUTIONAL OBESITY (LITERATURE REVIEW)

M.B. Lyasnikova, N.A. Belyakova, M.I. Silkina, N.O. Milaya, I.G. Tzvetkova, A.V. Lareva

*Tver State Medical University*

**The literature review presents the main results of studies evaluating the role of gut microbiota in the development of obesity and type 2 diabetes mellitus.**

**Key words:** *gut microbiota, diabetes mellitus type 2, obesity.*

Одной из важных проблем клинической медицины является сопряженность заболеваний внутренних органов, в частности болезней эндокринной системы [1, 2], с изменением микрoэкологических ресурсов организма. Совокупность генов микроорганизмов, мирно существующих с организмом хозяина, называется микробиомом [2]. XXI век знаменуется значительными достижениями в изучении микробиома человека. Так, проведенное крупномасштабное исследование в рамках проекта Human Microbiome Project, показало, что масса населяющих организм человека микробов достигает 1,5 кг, а набор бактериальных генов в 360 раз превышает геном человека, это позволяет рассматривать микробиом как самостоятельный орган [3, 4]. Термин «кишечная микробиота» (КМ) означает полный набор микробов: бактерий, грибов, вирусов и других микроорганизмов, которые естественным образом существуют в определенной биологической нише [5, 6]. Так, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), особенно кишечник, является самым крупным местом обитания микрoфлоры, включающей более 50 родов и 500 видов микроорганизмов [2]. Среди микроорганизмов, колонизирующих кишечник человека, выделяют 7 основных типов: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria*, *Verrucobacteria*, *Fusobacteria*. Наибольшим видовым разнообразием отличаются *Firmicutes* и *Bacteroides* [7, 8].

Регуляция состава КМ осуществляется с участием огромного количества факторов, включающих генетические особенности, иммунный ответ организма, способ родоразрешения, инфекции, питание, применение антибиотиков и других лекарственных средств, факторы окружающей среды [9–13].

Кишечная микробиота вместе с эпителием кишечника и кишечной лимфоидной тканью являются

компонентами системы иммунной защиты от чужеродных антигенов и патогенов и участвуют в регуляции гемостаза и здоровья макроорганизма [14–16]. Таким образом, смело можно сказать, что функции КМ разнообразны и включают защитную, регуляторную (в отношении иммунной, эндокринной, нервной систем, пищеварения), дезинтоксикационную, продукцию витаминов, желчных кислот, биологически активных веществ [17, 18]. Это дает основания рассматривать КМ как фрагмент иммунной и нейроэндокринной систем человека, оказывающий влияние на сигнальные молекулы внутри макроорганизма [19].

Сейчас обсуждается роль КМ в патогенезе метаболических нарушений, инсулинорезистентности (ИР) и хронического системного воспаления, в том числе при сердечно-сосудистой патологии, ожирении и сахарном диабете (СД) 2-го типа [19–22].

Ожирение, распространенность которого растет с каждым десятилетием, – это глобальная проблема современности. За последние 40 лет, по данным ВОЗ, количество людей, страдающих ожирением, в мире увеличилось втрое, а к 2035 г. почти 40% населения земного шара будут страдать ожирением [23]. Однако растет не только число больных с ожирением, но и связанными с ним кардиометаболическими нарушениями, такими как СД 2-го типа, дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ). Результаты исследований свидетельствуют о том, что пациенты с ожирением – весьма разнородная группа, поскольку широко варьирует присутствие связанных с ожирением метаболических нарушений [24]. Ряд пациентов с ожирением вообще не имеют метаболических нарушений, такой фенотип ожирения в настоящее время известен как метаболически нейтральное ожирение [25]. Данными многочисленных клинических и лабораторных исследований показано, что механизмы развития

ожирения намного сложнее, чем просто избыточное поступление калорий в организм человека и мало-подвижный образ жизни, так важную роль в патогенезе заболевания играют генетические факторы, в том числе и определяющие кишечную микробиоту [26, 27]. Установлено, что один и тот же режим питания и объем физической нагрузки у разных людей по-разному влияют на массу тела. Это объясняется индивидуальными различиями энергообмена и, возможно, различным составом КМ и ее метаболической активностью [28]. Так, Е.А. Корниенко (2013) предполагает, что при ожирении КМ выступает связующим звеном между генетической предрасположенностью и окружающей средой. Это подтверждают и существующие, неоднозначные данные литературы, которые, с одной стороны, доказывают, что к развитию ожирения приводит нарушение соотношения бактероидов и фирмикутов (повышение первых и снижение вторых) [29, 30]. С другой стороны, исследованиями Р.Т. Turnbaugh et al. (2009) при ожирении была обнаружена ассоциация увеличенного количества актинобактерий при снижении числа бактероидов и неизменном количестве фирмикутов [31].

Одними из первых упоминают о роли КМ в развитии ожирения R.E. Ley et al. (2006) [29]. Это подтверждают и последующие исследования F. Backhed et al. (2007) [32], которые на модели ожирения у мышей продемонстрировали резистентность к ожирению особей со стерильным ЖКТ. В других экспериментальных работах показано, что трансплантация фекальной и кишечной флоры от мышей или людей с ожирением приводит к развитию ожирения у особей-реципиентов независимо от особенностей питания [26].

Согласно данным литературы, существуют количественные и качественные различия в микробиоте кишечника у животных и людей с ожирением по сравнению с худыми [33]. Кишечная микробиота стройных и тучных отличается по составу, что было продемонстрировано как в экспериментах на животных, так и в клинических наблюдениях за людьми. Когортное исследование пар близнецов, проведенное в США, показало, что филогенетический состав микробиоты кишечника и экспрессия микробных генов, вовлеченных в разные метаболические процессы, отличаются у стройных и страдающих ожирением пар [31].

R.E. Ley et al. (2006) в течение года провели серийный мониторинг состояния фекальной микробиоты у 12 пациентов с ожирением на фоне диетической программы, направленной на похудание [29]. Диета предусматривала снижение либо жиров, либо углеводов. Авторы показали, что, как и в эксперименте на животных, в начале исследования кишечная микробиота людей с ожирением, в сравнении с контрольной группой, отличалась снижением *Bacteroidetes* и повышением *Firmicutes*. После снижения веса наблюдалось повышение количества *Bacteroidetes* и снижение *Firmicutes*, причем степень этих изменений микробиоты коррелировала с процентом потери веса, а не с количеством потребляемых с пищей калорий. *Bacteroidetes* составляли

3% кишечной микробиоты до начала терапии и примерно 15% – после успешного снижения веса.

В последнее время активно изучается взаимосвязь и влияние различных микроорганизмов и изменение состава КМ на метаболические процессы в организме человека [34–36]. В целом позиции исследователей по данному вопросу можно разделить на две условные группы. В первую из них входят работы, в которых внимание исследователей сфокусировано на рассмотрении негативной связи кишечной микробиоты с целым рядом патологий. Так, особенности состава КМ могут предопределять особенности метаболизма макроорганизма, предрасполагая тем самым к развитию различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет, рассеянный склероз, расстройства аутистического спектра, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, метаболический синдром (МС) и ожирение [35, 36]. Во вторую группу включены исследования, в которых авторы придерживаются мнения о том, что микробиота ЖКТ обладает иммуномодулирующим и метаболическим воздействием на организм человека [37]. Это мнение подтверждает и работа И.Н. Захаровой и др. (2017), представляющая убедительные данные в пользу данной концепции, а также указывается, что КМ определяет экспрессию отдельных генов посредством эпигенетических воздействий [38].

В работе Е.В. Покровской и др. (2019) приводится схема основных механизмов, которые могут лежать в основе происходящих в организме изменений состава КМ, в том числе и при ожирении [2]. При этом ведущая роль в нарушении состава КМ отводится избыточному образованию и поступлению в кровоток эндотоксина – триметиламинооксида (ТМАО), который представляет собой липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий, являющийся мощным фактором вирулентности. Одной из причин повышения ЛПС может быть диета с высоким содержанием жира, которая вызывает гибель грамотрицательной флоры и выход в кровь липополисахаридов. В свою очередь, увеличение ТМАО приводит к различным межклеточным взаимодействиям и биохимическим превращениям, стимулирующих развитие целого ряда симптомов и синдромов [19, 39]. ЛПС транспортируются в кровеносное русло, где путем образования комплекса CD14 (ген ЛПС) с Toll-like Reception-4 (TLR-4) макрофагов и клеток эндотелия вызывают выброс провоспалительных цитокинов и активацию воспаления в жировой ткани и печени [34, 35].

Другим механизмом изменения кишечной микробиоты авторы считают расщепление пищевых волокон с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – уксусной, пропионовой, масляной, которые являются субстратом многих тканей и участвуют в глюконеогенезе в печени, выступают лигандами G-протеинсвязывающих рецепторов [2, 36]. Взаимосвязь между развитием ожирения, МС, СД 2-го типа и микробиоценозом кишечника становится все более очевидной. Влияние микробиоты опосредовано через различные механизмы, которые включают изменения

в секреции бутирата и инкретинов. J. Qin et al. (2012) показали, что у больных СД 2 наблюдается кишечный дисбактериоз, снижаются количественные показатели бутират-продуцирующих бактерий и увеличивается количество условно-патогенных микроорганизмов [40]. Роль кишечной микробиоты в изменениях со стороны иммунной системы у женщин детородного возраста отмечена в работе Л.Е. Смирновой и др. (2016) [41]. Другими исследователями были получены данные, подчеркивающие значение кишечной микрофлоры в регуляции важных метаболических и иммунных механизмов, таких как активность инсулина, гомеостаз глюкозы и развитие перманентного воспаления [40, 42].

К. Atarashi et al. (2013) показали, что кишечная микрофлора влияет не только на выработку инсулина, но и ключевых сигнальных молекул, таких как GLP-1 и PYY, посредством синтеза КЦЖК и рецепторов FFAR2. Короткоцепочечные жирные кислоты микробиоты снижают резистентность к инсулину и повышают функциональную активность бета-клеток поджелудочной железы [43]. В статье К.А. Айтбаева и И.Т. Муркамилова (2017) описывается влияние дисбиоза кишечной микробиоты на развитие АГ, которое частично можно объяснить генерацией КЦЖК, включая полезные (ацетат, бутират и пропионат) и неполезные (лактат) [44]. Эти КЦЖК, действуя на поверхностно расположенные клеточные рецепторы, такие как GPR43, GPR41 и Olfr78, регулируют артериальное давление (АД). Кроме того, КМ влияет на состояние иммунитета и воспаление, клеточный метаболизм и пролиферацию, что не может не сказаться на АД [37, 44].

Экспериментальные исследования показали снижение КЦЖК у животных и людей с ожирением, а также уменьшение количества бутират-продуцирующих бактерий, лакто- и бифидобактерий [2, 45]. В то же время у больных, получавших в течение 24 недель пропионовую кислоту, отмечалось повышение выработки глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и пептида тирозин-тирозин (YY-пептида), которые оказывают положительные метаболические эффекты: уменьшение чувства голода, повышение чувствительности к инсулину, блокирование отложения жиров, облегчение усвоения пищи [35, 36, 46].

Третьим механизмом, представленным в статье Е.В. Покровской и др. (2010), являются желчные кислоты (ЖК). Микрофлора кишечника активно участвует в метаболизме ЖК, преобразуя первичные ЖК во вторичные, которые активируют ГПП-1, действуя на мембранные рецепторы ЖК (TGR-5), что способствует увеличению толерантности к глюкозе, возрастанию потребления энергии бурой жировой тканью и скелетными мышцами, предотвращая развитие ИР и ожирения [2, 47, 48].

К регуляторам внутри- и межклеточной коммуникации в организме животных и людей помимо известных сигнальных молекул (аминокислот, биогеогенных аминов, пептидов, катехоламинов, эндорфинов, гормонов и т. д.), через которые воздействуют микробы кишечной флоры, относятся и газообразные соединения эндотелиального и микробного происхождения:

оксид азота – NO, оксид углерода – CO, сероводород – H<sub>2</sub>S, водород – H<sub>2</sub>, метан – CH<sub>4</sub>, аммиак и др. [48]. Эти соединения накапливаются в просвете кишечника в результате микробной ферментации [49, 50]. Согласно данным Б.А. Шендерова (2015), количество газообразных продуктов в кишечнике в значительной степени определяется пищевым рационом человека [48]. Суточный объем кишечных газов у взрослого человека может достигать 1200 мл. Среди них больше всего приходится на азот (20–90%), водород (до 50%), углекислый газ (до 30%), кроме того, в ЖКТ могут накапливаться аммиак, CO, NO и другие газы. Мишенями для эндогенных и микробных газовых молекул являются внутриклеточные, прежде всего металлосодержащие ферменты, а также ионные (TRP) каналы (белки) и транспортные молекулы [51, 52].

Оксид азота образуется в организме человека либо в результате энзиматических реакций, либо через неферментативные механизмы. Главными мишенями NO являются железосодержащие белки и белки, имеющие в своей молекуле SH-группу [53–55]. У человека оксид азота регулирует ток крови, перистальтику кишечника, транспорт воды и электролитов, иммунитет, энергетический метаболизм [54, 56]. Эндогенно образующийся оксид азота проявляет выраженные антигипертензивные свойства за счет вазодилатации, тормозит агрегацию тромбоцитов, оказывает цитопротективное действие, снижает выраженность окислительного стресса [48, 54].

Оксид углерода в физиологических концентрациях снижает апоптоз клеток, уменьшает их воспаление и пролиферацию, подавляет образование гистамина базофилами, увеличивает выживаемость при сепсисе, способствует защите клеток против ишемического повреждения и т. д. [57]. Общеизвестно, что в повышенных концентрациях CO, активно связываясь с железом гемоглобина, приводит к остановке доставки кислорода тканям и к летальному исходу [48].

Сероводород имеет три природных формы – H<sub>2</sub>S, HS, S<sub>2</sub>, равновесие между ними зависит от pH среды. Микробиота кишечника является одним из основных источников метаболизма S-содержащих соединений и формирования H<sub>2</sub>S в организме человека, что объясняется повышенным содержанием в кишечнике больных штаммов *Fusobacterium* и *Desulfovibrio spp.* [58]. Сероводород регулирует воспаление и пролиферацию клеток, является сигнальной молекулой для нервной, сосудистой и других систем. Он играет важную цитопротективную роль в нервной и сердечно-сосудистой системах, а также участвует в регуляции высвобождения инсулина, в торможении синтеза глюкокортикоидов при стрессе [59, 60].

Водород синтезируется в основном в толстом кишечнике человека за счет микробной ферментации не переваренных кишечными ферментами различных полисахаридов и других углеводсодержащих соединений [61]. Данный газ в организме млекопитающих выступает в качестве мощного антиоксиданта [62]. Водород проявляет противовоспалительное действие через ингибирование ряда сигнальных

систем, вовлеченных в редокс-чувствительные механизмы в иммунной системе [63]. В последние годы было показано, что этот газ имеет терапевтический потенциал при острых и хронических воспалительных заболеваниях – СД 2-го типа, МС, ревматоидном артрите, повреждении мозговой ткани [63–65].

Определение потенциальной роли микробиоты кишечника, а также эндогенных и микробных газовых молекул поможет в будущем идентифицировать биомаркеры ожирения и метаболических изменений [33]. Ремоделирование КМ, возможно, изменит метаболический статус пациентов с ожирением, в частности, сделает возможным переход от метаболически нездорового ожирения к метаболически нейтральному [66].

Сегодня уже не подвергается сомнению тот факт, что состояние микробиоты во многом определяет здоровье человека. Изучение микробиологии кишечника представляет «новые рубежи» в биологии и медицине [67]. Однако на многие вопросы предстоит еще ответить, в том числе, какие факторы и компоненты пищи влияют на микробное разнообразие, каким образом бактерии взаимодействуют с клетками хозяина, как они влияют на гены человека и т. д. Есть все основания полагать, что новые данные, полученные в ходе крупных межнациональных проектов, помогут лучше понять микробиоту, «приручить» ее, что в конечном счете принципиально повлияет на здоровье человека, улучшая его.

### Литература/References

1. Успенский Ю.П. Микрофлора кишечника и патология печени / Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова, Е.В. Балуква. – Текст: непосредственный // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 24. – № 3. – С. 3–10.
2. Успенский Ю.П. Mikroflora kishechnika i patologiya pecheni / Yu.P. Uspenskiy, N.V. Baryshnikova, E.V. Balukova. – Tekst: neposredstvennyy // Medicinskiy alfavit. – 2016. – Т. 24. – № 3. – С. 3–10.
3. Покровская Е.В. Новые взгляды на состояние кишечной микробиоты при ожирении и сахарном диабете 2 типа / Е.В. Покровская, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова. – Текст: непосредственный // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. – № 3. – С. 253–262.
4. Покровская Е.В. Novye vzglyady na sostoyanie kishechnoy mikrobioty pri ozhirenii i saharnom diabete 2 tipa / E.V. Pokrovskaya, M.Sh. Shamhalova, M.V. Shestakova. – Tekst: neposredstvennyy // Saharnyj diabet. – 2019. – Т. 22. – № 3. – С. 253–262.
5. Ивашкин В.Т. Микробиом человека в приложении к клинической практике / В.Т. Ивашкин, К.В. Ивашкин. – Текст: непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 6. – С. 4–13.
6. Ивашкин В.Т. Mikrobiom cheloveka v prilozhenii k klinicheskoy praktike / V.T. Ivashkin, K.V. Ivashkin. – Tekst: neposredstvennyy // Rossijskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – 2017. – Т. 27. – № 6. – С. 4–13.
7. Борщев Ю.Ю. Метаболический синдром и микробиология кишечника / Ю.Ю. Борщев, Е.И. Ермоленко. – Текст: непосредственный // Трансляционная медицина. – 2014. – № 1. – С. 19–28.
8. Borshchev Yu. Yu. Metabolicheskij sindrom i mikroekologiya kishechnika / Yu. Yu. Borshchev, E.I. Ermolenko. – Tekst: neposredstvennyy // Translyacionnaya medicina. – 2014. – № 1. – С. 19–28.

9. Plaza-Diaz J. Evidence of the Anti-inflammatory effects of probiotics and synbiotics in intestinal chronic diseases / J. Plaza-Diaz, F.G. Ruiz-Ojeda, L.M. Vilchez-Padial, A. Gil. – Text: visual // Nutrients. – 2017. – Vol. 9. – № 6. – P. 555.
10. Plaza-Diaz J. Immune-mediated mechanisms of action of probiotics and synbiotics in treating pediatric intestinal diseases / J. Plaza-Diaz, F.G. Ruiz-Ojeda, M. Gil-Campos, A. Gil. – Text: visual // Nutrients. – 2018. – Vol. 10. – № 1. – P. 42.
11. Host-bacterial mutualism in the human intestine / F. Bäckhed, R.E. Ley, J.L. Sonnenburg [et al.]. – Text: visual // Science. – 2005. – Vol. 307. – № 5717. – P. 1915–1920.
12. Diversity of the human intestinal microbial flora / P.B. Eckburg, E.M. Bik, C.N. Bernstein [et al.]. – Text: visual // Science. – 2005. – Vol. 308. – № 5728. – P. 1635–1638.
13. Human genetics shape the gut microbiome / J.K. Goodrich, J.L. Waters, A.C. Poole [et al.]. – Text: visual // Cell. – 2014. – Vol. 159. – P. 789–799.
14. MyD88 Adaptor-Dependent Microbial Sensing by Regulatory T cells promotes mucosal tolerance and enforces commensalism / S. Wang, L.M. Charbonnier, M. Novalvivas [et al.]. – Text: visual // Immunity. – 2015. – Vol. 43. – P. 289–303.
15. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome / L.A. David, C.F. Maurice [et al.]. – Text: visual // Nature. – 2014. – Vol. 505. – P. 559–563.
16. Plaza Diaz, J. Mechanisms of action of probiotics / J. Plaza Diaz, F.J. Ruiz Ojeda, M. Gill-Campos, A. Gil. – Text: visual // Adv. Nutr. – 2019. – Vol. 10. – P. 549–566.
17. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota / D. Rothschild, O. Weissbrod, E. Barkan [et al.]. – Text: visual // Nature. – 2018. – Vol. 555. – № 7695. – P. 210–215.
18. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core / J. Tap, S. Mondot, F. Levenez [et al.]. – Text: visual // Environ Microbiol. – 2009. – Vol. 11. – № 10. – P. 2574–2584.
19. Ghadimi D. Effect of natural commensal-origin DNA on toll-like receptor 9 (TLR 9) signaling cascade, chemokine IL-8 expression, and barrier integrity of polarized intestinal epithelial cells / D. Ghadimi, M.D. Vrese, K.J. Heller, J. Schrezenmeir. – Text: visual // Inflamm Bowel dis. – 2010. – Vol. 16. – № 3. – P. 410–427.
20. Artis D. Epithelial cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut / D. Artis. – Text: visual // Nat Rev Immunol. – 2008. – Vol. 8. – № 6. – P. 411–420.
21. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования / А.А. Кожевников, К.В. Раскина, Е.Ю. Мартынова [и др.]. – Текст: непосредственный // РМЖ. – 2017. – Т. 25. – № 17. – С. 1244–1247.
22. Kishechnaya mikrobiota: sovremennye predstavleniya o vidovom sostave, funkciyah i metodah issledovaniya / A.A. Kozhevnikov, K.V. Raskina, E.Yu. Martynova [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyy // RMZH. – 2017. – Т. 25. – № 17. – С. 1244–1247.
23. Gut microbiota modulation and its relationship with obesity using prebiotic fibers and prebiotics: a review / D.K. Dahia, M. Renuka, M. Punia [et al.]. – Text: visual // Front Microbiol. – 2017. – Vol. 8. – P. 563.
24. Ahmadmehrabi S. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases / S. Ahmadmehrabi, W.H.W. Tang // Curr Opin Cardiol. – 2017. – Vol. 32. – № 6. – P. 761–766.
25. Tilg H. Obesity and the microbiota / H. Tilg, A.R. Moschen, A. Kaser. – Text: visual // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136. – № 5. – P. 1476–1483.
26. Association between small intestinal bacterial overgrowth by glucose breath test and coronary artery disease / A. Fialho, G. Kochhar, A.L. Schenone [et al.]. – Text: visual // Dig Dis Sci. – 2018. – Vol. 63. – № 2. – P. 412–421.

22. Role of gut microbiota on cardio-metabolic parameters and immunity in coronary artery disease patients with and without Type 2 diabetes mellitus / L. Sanchez Alcolado, D. Castellano Castillo, L. Jordan Martinez [et al.]. – Text: visual // Front Microbiol. – 2017. – Vol. 8. – P. 1936.

23. *Hruby A.* The Epidemiology of obesity: A big picture / A. Hruby, F.B. Hu. – Text: visual // Pharmacoeconomics. – 2015. – Vol. 33. – № 7. – P. 673–689.

24. *Самородская И.В.* Новая парадигма ожирения / И.В. Самородская. – Текст: непосредственный // Лечащий врач. – 2014. – Т. 60. – № 5. – С. 43–48.

*Samorodskaya I.V.* Novaya paradigma ozhireniya / I.V. Samorodskaya. – Tekst: neposredstvennyj // Lechashchij vrach. – 2014. – Т. 60. – № 5. – С. 43–48.

25. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of “normal weight central obesity” / T. Coutinho, K. Goel, D. Correa de Sa [et al.]. – Text: visual // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61. – № 5. – P. 553–560.

26. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M.A. Mahowald [et al.]. – Text: visual // Nature. – 2006. – Vol. 444. – № 7122. – P. 1027–1031.

27. *Суплотова Л.А.* Клинико-метаболические и молекулярно-генетические ассоциации у женщин репродуктивного возраста при инсулинорезистентности, ожирении и метаболическом синдроме / Л.А. Суплотова, С.А. Сметанина, Н.В. Плотников, К.А. Мурычева. – Текст: непосредственный // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – Т. 14. – № 2 (74). – С. 84–87.

*Suplotova L.A.* Kliniko-metabolicheskie i molekulyarno-geneticheskie associacii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta pri insulinorezistentnosti, ozhireniy i metabolicheskom sindrome / L.A. Suplotova, S.A. Smetanina, N.V. Plotnikov, K.A. Murycheva. – Tekst: neposredstvennyj // Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala. – 2013. – Т. 14. – № 2 (74). – С. 84–87.

28. *Корниенко Е.А.* Современные представления о взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты / Е.А. Корниенко. – Текст: непосредственный // Педиатр. – 2013. – № 3. – С. 3–14.

*Kornienko E.A.* Sovremennye predstavleniya o vzaimosvyazi ozhireniya i kishhechnoj mikrobioty / E.A. Kornienko. – Tekst: neposredstvennyj // Pediatr. – 2013. – № 3. – С. 3–14.

29. *Ley R.E.* Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity / R.E. Ley, P.J. Turnbaugh, S. Klein, J.I. Gordon. – Text: visual // Nature. – 2006. – Vol. 444. – P. 1022–1023.

30. *Turnbaugh P.J.* Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome / P.J. Turnbaugh, F. Backhed, L. Fulton, J.I. Gordon. – Text: visual // Cell host microbe. – 2008. – Vol. 3. – P. 213–223.

31. A core gut microbiome in obese and lean twins / P.J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunenko [et al.]. – Text: visual // Nature. – 2009. – Vol. 457. – № 7228. – P. 480–484.

32. *Backhed F.* Mechanisms underlining the resistance to diet induced obesity in germ free mice / F. Backhed, J.K. Manchester, C.F. Semenkovich, J.I. Gordon. – Text: visual // Proceedings of national academy of sciences. – 2007. – Vol. 104. – № 3. – P. 979–984.

33. *Гриневич В.В.* Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений / В.В. Гриневич, М.М. Захарченко. – Текст: непосредственный // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2003. – № 3. – С. 13–20.

*Grinevich V.B.* Sovremennye predstavleniya o znachenii kishhechnogo mikrobiocenoza cheloveka i sposoby korektsii ego narushenij / V.B. Grinevich, M.M. Zaharchenko. – Tekst: neposredstvennyj // Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. – 2003. – № 3. – С. 13–20.

34. *Борщев Ю.Ю.* Метаболический синдром и микробиология кишечника / Ю.Ю. Борщев, Е.И. Ермоленко. – Текст: непосредственный // Трансляционная медицина. – 2014. – № 1. – С. 19–28.

*Borshchev Yu.Yu.* Metabolicheskiy sindrom i mikroekologiya kishhechnika / Yu.Yu. Borshchev, E.I. Ermolenko. – Tekst: neposredstvennyj // Translyacionnaya medicina. – 2014. – № 1. – С. 19–28.

35. *Айтбаев К.А.* Ожирение и метаболический синдром: патофизиологическая роль кишечной микробиоты и потенциальные возможности альтернативной терапии / К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов. – Текст: непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6. – № 3. – С. 120–130.

*Ajtbaev K.A.* Ozhirenie i metabolicheskiy sindrom: patofiziologicheskaya rol' kishhechnoj mikrobioty i potencial'nye vozmozhnosti al'ternativnoj terapii / K.A. Ajtbaev, I.T. Murkamilov. – Tekst: neposredstvennyj // Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zaboolevanij. – 2017. – Т. 6. – № 3. – С. 120–130.

36. *Кравчук Е.Н.* Регуляция метаболических процессов, опосредованная кишечной микрофлорой / Е.Н. Кравчук, А.Е. Неймарк, Е.Н. Гринева, М.М. Галагудза. – Текст: непосредственный // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – № 4. – С. 19–28.

*Kravchuk E.N.* Regulyaciya metabolicheskikh processov, oposredovannaya kishhechnoj mikrofloroy / E.N. Kravchuk, A.E. Nejmark, E.N. Grineva, M.M. Galagudza. – Tekst: neposredstvennyj // Saharnyj diabet. – 2016. – Т. 19. – № 4. – С. 19–28.

37. *Арутюнов Г.П.* Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум / Г.П. Арутюнов, Л.И. Кафарская, В.К. Власенко [и др.]. – Текст: непосредственный // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 5. – № 5. – С. 224–229.

*Arutyunov G.P.* Biocenozy kishhechnika i serdechno-sosudistyj kontinuum / G.P. Arutyunov, L.I. Kafarskaya, V.K. Vlasenko [i dr.]. – Tekst: neposredstvennyj // Serdechnaya nedostatochnost'. – 2004. – Т. 5. – № 5. – С. 224–229.

38. *Захарова И.Н.* Ожирение и кишечная микробиота / И.Н. Захарова, И.В. Бережная, Ю.А. Дмитриева. – Текст: непосредственный // Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 139–141.

*Zaharova I.N.* Ozhirenie i kishhechnaya mikrobiota / I.N. Zaharova, I.V. Berezhnaya, Yu.A. Dmitrieva. – Tekst: neposredstvennyj // Medicinskij совет. – 2017. – № 19. – С. 139–141.

39. *Ковальчук Л.В.* Роль Toll-подобных рецепторов и дефенсисов в противомикробной защите урогенитального тракта у женщин / Л.В. Ковальчук. – Текст: непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2008. – № 1. – С. 46–50.

*Koval'chuk L.V.* Rol' Toll-podobnykh receptorov i defensisov v protivomikrobnoy zashchite urogenital'nogo trakta u zhenshchin / L.V. Koval'chuk. – Tekst: neposredstvennyj // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. – 2008. – № 1. – С. 46–50.

40. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes / J. Qin, Y. Li, Z. Cai [et al.]. – Text: visual // Nature. – 2012. – Vol. 490. – P. 55–60.

41. *Смирнова Л.Е.* Дисбиотические изменения кишечника при лечении язвенной болезни с артериальной гипертензией / Л.Е. Смирнова, Л.Х. Шехаб, М.В. Яковлева. – Текст: непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 2 (126). – С. 106.

*Smirnova L.E.* Disbioticheskie izmeneniya kishhechnika pri lechenii yazvennoj bolezni s arterial'noj gipertoniej / L.E. Smirnova, L.H. Shekhab, M.V. Yakovleva. – Tekst: neposredstvennyj // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. – 2016. – № 2 (126). – С. 106.

42. Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance / J.F. Tanti, F. Ceppo, J. Jager [et al.]. – Text: visual // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2012. – Vol. 3. – P. 18.
43. Treglin duction by aration allys elected mixture of Clostridia strains from the human microbiota / K. Atarashi, T. Tanoue, K. Oshima [et al.]. – Text: visual // *Nature*. – 2013. – Vol. 500. – P. 232–236.
44. *Айтбаев К.А.* Кишечная микробиота: роль в патогенезе артериальной гипертензии / К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов. – Текст: непосредственный // *Клиническая медицина*. – 2017. – Т. 95. – № 2. – С. 123–126.
- Ajtbaev K.A.* Kischechnaya mikrobiota: rol' v patogeneze arterial'noj gipertenzii / K.A. Ajtbaev, I.T. Murkami- lov. – Tekst: neposredstvennyj // *Klinicheskaya medicina*. – 2017. – Т. 95. – № 2. – С. 123–126.
45. *Червинец Ю.В.* Симбиотические взаимоотношения лактобацилл и микроорганизмов желудочно-кишечного тракта / Ю.В. Червинец, В.М. Червинец, А.Ю. Миронов. – Тверь: РИЦ ТГМА, 2016. – 214 с. – Текст: непосредственный.
- Chervinec Yu.V.* Simbioticheskie vzaimootnosheniya laktobacill i mikroorganizmov zheludочно-kishechnogo trakta / Yu.V. Chervinec, V.M. Chervinec, A.Yu. Mironov. – Tver': RIC TGMA, 2016. – 214 s. – Tekst: neposredstvennyj.
46. Distinct patterns in the gut microbiota after surgical or medical therapy in obese patients / D.A. Medina, J.P. Pederos, D. Turiel [et al.] // *Peer J*. – 2017. – Vol. 5. – P. 34–43.
47. *Курмангулов А.А.* Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме / А.А. Курмангулов, Е.Ф. Дороднева, Д.Н. Исакова. – Текст: непосредственный // *Ожирение и метаболизм*. – 2016. – Т. 13. – № 1. – С. 16–19.
- Kurmangulov A.A.* Funkcional'naya aktivnost' mikrobioty kishechnika pri metabolicheskom sindrome / A.A. Kurmangulov, E.F. Dorodneva, D.N. Isakova. – Tekst: neposredstvennyj // *Ozhirenije i metabolizm*. – 2016. – Т. 13. – № 1. – С. 16–19.
48. *Шендеров Б.А.* Роль эндогенных и микробных газовых молекул в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы / Б.А. Шендеров. – Текст: непосредственный // *Вестник восстановительной медицины*. – 2015. – № 5. – С. 58–63.
- Shenderov B.A.* Rol' endogennyh i mikrobnyh gazovyh molekul v fiziologii i patofiziologii serdechno-sosudistoj sistemy / B.A. Shenderov. – Tekst: neposredstvennyj // *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. – 2015. – № 5. – С. 58–63.
49. *Shenderov B.A.* Probiotic (sybiotic) bacterial languages / B.A. Shenderov. – Text: visual // *Anaerobe*. – 2011. – Vol. 17. – P. 490–495.
50. *Belizario J.E.* Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common disease, and novel therapeutic approaches / J.E. Belizario, M. Napolitano. – Text: visual // *Front. Microbial*. – 2015. – Vol. 6. – P. 1050.
51. *Althaus M.* Gastro transmitters: novel regulators of ion channels and transportes / M. Althaus, W.G. Clauss. – Text: visual // *Front Physiol*. – 2013. – Vol. 4. – P. 27.
52. *Wall S.D.* Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling / S.D. Wall, J.-Y. Oh, A.R. Diers, A. Landar. – Text: visual // *Front. Physiol*. – 2012. – Vol. 3. – P. 369.
53. *Lundberg J.O.* Biology of nitrogen oxides in the gastrointestinal tract / J.O. Lundberg, E. Waitzberg. – Text: visual // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – № 4. – P. 619–629.
54. *Ивашкин В.Т.* Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина. – Текст: непосредственный. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 88 с. – Текст: непосредственный.
- Ivashkin V.T.* Klinicheskoe znachenije oksida azota i belkov teploвого shoka / V.T. Ivashkin, O.M. Drapkina. – Tekst: neposredstvennyj. – M.: GEOTAR-Media, 2001. – 88 s. – Tekst: neposredstvennyj.
55. *Bowman L.A.H.* The diversity of microbial responses to nitric oxide and agents of nitrosative stress: close cousins but not identical twins / L.A.H. Bowman, S. McLean, R.K. Poole, J. Fucuto. – Text: visual // *Adv. Microb. Physiol*. – 2011. – Vol. 59. – P. 135–219.
56. *Hezel M.P.* The oral microbiome and nitric oxide haemostasis / M.P. Hezel, E. Weitzberg. – Text: visual // *Oral dis*. – 2015. – Vol. 21. – № 1. – P. 7–16.
57. *Farrugia G.* Carbon monoxide hydrogen sulfide, and nitric oxide as signaling molecules in the gastrointestinal tract / G. Farrugia, J.H. Szurszewski. – Text: visual // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 147. – № 2. – P. 303–313.
58. *Carbonero F.* Microbial pathways in chronic sulfur metabolism and links with health and disease / F. Carbonero, A.C. Benefiel, A.H. Alizadeh-Ghamsari, H.R. Gaskins. – Text: visual // *Front Physiol*. – 2012. – Vol. 3. – P. 113–119.
59. *Ситдикова Г.Ф.* Сероводород: от канализации Парижа к сигнальной молекуле / Г.Ф. Ситдикова, А.Л. Зефилов. – Текст: непосредственный // *Природа*. – 2010. – № 9. – С. 29–37.
- Sitdikova G.F.* Serovodorod: ot kanalizacii Parizha k signal'noj molekule / G.F. Sitdikova, A.L. Zefirov. – Tekst: neposredstvennyj // *Priroda*. – 2010. – № 9. – С. 29–37.
60. *Olas B.* Hydrogen sulfide in signaling pathways / B. Olas. – Text: visual // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – Vol. 439. – P. 212–218.
61. *Rana S.V.* Breath tests and irritable bowel syndrome / S.V. Rana, A. Malik. – Text: visual // *World J. Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20. – № 24. – P. 7587–7601.
62. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant selectively reducing cytotoxic oxygen radicals / I. Ohsawa, M. Ishikawa, K. Takahashi [et al.]. – Text: visual // *Nat Med*. – 2007. – Vol. 13. – № 6. – P. 673–674.
63. Consumption of water containing a high concentration of molecular hydrogen reduces oxidative stress and diseases activity in patients with rheumatoid arthritis: an open-label pilot study / T. Ishibashi, B. Sato, M. Rikitaki [et al.]. Text: visual // *Medical Gas Research*. – 2012. – Vol. 2. – P. 27.
64. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome – an open label pilot study / A. Nakao, Y. Toyoda, P. Sharma [et al.]. – Text: visual // *J. Clin. Biochem. Nutr*. – 2010. – Vol. 46. – P. 140–149.
65. Hydrogen as a novel and effective treatment of acute carbon monoxide poisoning / M. Shen, J. He, J. Cai [et al.]. – Text: visual // *Med Hypotheses*. – 2010. – Vol. 75. – № 2. – P. 235–237.
66. Akker mania muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology / M.C. Dao, A. Everard, J. Aron-Wisnewsky [et al.]. – Text: visual // *Gut*. – 2016. – Vol. 65. – № 3. – P. 426–436.
67. *Драпкина О.М.* Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева. – Текст: непосредственный // *Терапевтический архив*. – 2016. – Т. 88. – № 9. – С. 135–142.
- Drapkina O.M.* Kischechnaya mikrobiota i ozhirenije. Patogeneticheskie vzaimosvyazi i puti normalizacii kischechnoj mikroflory / O.M. Drapkina, O.N. Korneeva. – Tekst: neposredstvennyj // *Terapevticheskij arhiv*. – 2016. – Т. 88. – № 9. – С. 135–142.
- Лясникова Мария Борисовна (контактное лицо) – к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-903-807-43-89; e-mail: mashulyasnik@mail.ru.*