DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-11-19

Микробиота кишечника и метаболический синдром

Гриневич В. Б., Радченко В. Г.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6)

Gut microbiota and metabolic syndrome

V. B. Grinevich, V. G. Radchenko
Military Medical Academy named after S. M. Kirov (194044, St. Petersburg, Akademika Lebedev street, 6)

Для цитирования: Гриневич В. Б., Радченко В. Г. Микробиота кишечника и метаболический синдром. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11): 11–19. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-11-19

For citation: Grinevich V. B., Radchenko V. G. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;183(11): 11–19. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-11-19

Гриневич Владимир Борисович, заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей), д.м.н., профессор
Радченко Валерий Григорьевич, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)
Vladimir B. Grinevich, Head of 2nd Therapy department of postgraduate education, DSci, professor;
Scopus Author ID: 7005167197, ORCID: 0000–0002–1095–8787
Valery G. Radchenko, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2nd Therapy department of postgraduate education

✉ *Corresponding author:*
Радченко Валерий Григорьевич
Valery G. Radchenko
radchenkovaler@mail.ru

Резюме

Метаболический синдром связан с актуальными заболеваниями, такими как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, которые сопровождаются изменениями микробиоты кишечника и функционирования иммунной и нейро-гуморальных систем организма. Не умаляя роли факторов наследственности и окружающей среды, кишечная микробиота вносит существенный вклад в развитие метаболических нарушений и ожирения, модулируя каскадные ферментативные реакции макроорганизма, взаимодействуя с рецепторами непосредственно и/или при помощи собственных метаболитов и сигнальных молекул.

Целью работы явился анализ литературных данных, полученных при изучении роли микробиоты кишечника в развитии метаболического синдрома (МС).

Результаты. Представлен обзор современной литературы о роли кишечной микробиоты в развитии метаболического синдрома. Обсуждаются особенности мукозной микрофлоры толстой кишки, роль бактериальных пленок, эпителиальной выстелки слизистой кишки в формировании микробно-тканевого комплекса кишечника, как ведущих звеньев метаболических нарушений. В статье представлены данные знчимости короткоцепочных жирных кислот, бактериального генома в развитии ожирения и сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: кишечная микробиота, микробно-тканевой комплекс кишки, ожирение, сахарный диабет 2-го типа

Summary

Metabolic syndrome is associated with current diseases, such as obesity, diabetes, hypertension, which are accompanied by changes in the intestinal microbiota and the functioning of the immune and neuro-humoral systems of the body. Without detracting from the role of heredity and environmental factors, the intestinal microbiota makes a significant contribution to the development of metabolic disorders and obesity by modulating cascading enzymatic reactions of the macroorganism, interacting with receptors directly and/or using its own metabolites and signaling molecules.

The purpose of study was to analyze the literature data obtained in the study of the role of the intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome (MS).

Results: A review of current literature on the role of intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome is presented. The features of the mucosal microflora of the colon, the role of bacterial films, epithelial lining of the intestinal mucosa in the formation of the intestinal microbial-tissue complex as the leading links of metabolic disorders are discussed. The article presents data on the variability of short-chain fatty acids, bacterial genome in the development of obesity and type 2 diabetes.

Keyword: intestinal microbiota, microbial-tissue complex of the intestine, obesity, type 2 diabetes

Исследования последних лет показали, что метаболический синдром (МС) связан с актуальными заболеваниями, такими как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, которые сопровождаются изменениями микробиоты кишечника и функционирования иммунной и нейро-гуморальных систем организма [1, 2]. Ситуация по распространенности МС расценивается как пандемия XXI века [3], со стойкой тенденцией к омоложению [4, 5]. Не умаляя роли факторов наследственности и окружающей среды, кишечная микробиота вносит существенный вклад в развитие метаболических нарушений и ожирения, модулируя каскадные ферментативные реакции макроорганизма, взаимодействуя с рецепторами непосредственно и/или при помощи собственных метаболитов и сигнальных молекул [6, 7]. Несмотря на то, что сравнительно хорошо изучены многие механизмы морфологических и функциональных изменений на фоне МС, нарушения микробиоты желудочно-кишечного тракта изучены недостаточно.

Целью данной работы явился анализ литературных данных, полученных при изучении роли микробиоты кишечника в развитии МС.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) один из крупнейших по поверхности орган, где осуществляется взаимодействие между организмом хозяина, факторами окружающей среды, включая микроорганизмы, и антигены. Общее количество микроорганизмов, заселяющих ЖКТ взрослого человека оцениваются в пределах 100 триллионов, что на порядок превосходит количество человеческих клеток [8]. Микробиом человека состоит из бактерий, археев и эукариот, таких как простейшие, грибы и нематоды, вирусы, коллективно называемых virome [9]. Разнообразие микробиоты кишечника определяет генетическую вариацию среди индивидуумов, повышая толерантность к негативным факторам окружающей среды [10].

Микробиота взаимодействует с органами и системами, определяя функционирование организма в целом [11, 12]. Медицинские и клинические аспекты изучения микробиоты затрагивают, прежде всего, уточнение взаимосвязи вариативности микроорганизмов с риском развития заболеваний, в частности, развития метаболических нарушений. Установлено, что связанная с человеком микробиота состоит из не менее чем 40 000 бактериальных штаммов в 1800 родах, содержащих до 10 млн отличающихся от человека генов [13, 14]. Основная масса (85–90%) микрофлоры ЖКТ, фиксирована к специфическим рецепторам энтероцитов слизистой оболочки (СО), образуя микроколонии (мукозная М-флора), и лишь (10–15%) ее находится в просвете кишки (внутрипросветная П-флора) в свободном состоянии. Сообщества микроорганизмов, обитающих в фекалиях, в просвете кишечника и в слизистом слое значительно различаются [15]. Анализ метаболических характеристик представителей микробиоты выявил наличие групп микроорганизмов с преимущественной протеолитической и сахаролитической активностью [16, 17]. В сообществе бактерий, археи и эукариот, колонизирующих ЖКТ, сформированы сложные и взаимовыгодные связи, комплаентные к изменению условий обитания и пищевого рациона в целом. Биологическое равновесие между человеком и микробной флорой, является своеобразным индикатором состояния макроорганизма, реагируя на различные патологические процессы в организме и любые изменения в окружающей среде [18].

Кишечная микрофлора является первичным барьером на пути проникновения в организм чужеродных агентов. Пристеночная микрофлора толстой кишки представлена микроколониями, которые равномерно распределены в пристеночном слое муцина, что обеспечивает благоприятные условия их существования [19, 20]. Метаболические взаимоотношения внутри микробного сообщества кишечника сложны и многоступенчаты: вещества, расщепленные одними бактериями, могут стать пищей для других. Эти пищевые связи становятся основой формирования биоценоза [21]. Доля собственно человеческих клеток в нем составляет всего лишь 10%, а 90% принадлежат бактериям [22]. По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает любому другому жизненно важному органу. Это позволяет выделить кишечную микрофлору как самостоятельный, самый крупный по весу орган [23]. В кишечном микробиоме доминируют некультивируемые и ранее не определявшиеся бактерии родов Firmicutes (Фирмикуты), и Bacteroidetes (Бактероидеты), обычно в соотношении, благоприятствующем Bacteroidetes над Firmicutes (B / F > 1) [24, 25, 26]. Каждый человек уникален по составу микробиоты, который широко варьирует в популяции и зависит как от генетических факторов, так и от особенностей питания [27–30]. Микробиоту человека следует рассматривать как индивидуально специфичную, генетически детерминированную и, видимо, – наследуемую. Функционально микробы, предпочитают жить, будучи прикрепленными к плотной поверхности, нежели свободно плавающими. На поверхности слизистой кишечника микробы образуют биопленки, сбалансированные по видовому составу и функциональному распределению членов сообщества. Сами бактерии составляют лишь 5–35% массы биопленки, остальная часть – межбактериальный матрикс, содержащий белки, нуклеиновые кислоты и другие вещества [31, 32]. Важнейшей функцией матрикса, по мимо каркасной, обеспечивающей стабильность биопленки, является защитная. Матрикс защищает бактерии в биопленке от неблагоприятных воздействий внешней среды (pH среды, осмотический шок, фагоцитоз, факторы иммунной защиты и др.), а также от антибактериальных препаратов, обеспечивает генетическую изменчивость – путем горизонтального переноса генетического материала между клетками. Устойчивость биопленок к вредным факторам повышает присущее им генетическое и фенотипическое разнообразие. Конкурируя за взаимодействие с рецепторами эпителиальных клеток, М-флора обуславливает колонизационную резистентность толстой кишки. В кишечнике человека патогенные и непатогенные бактерии, комменсалы существуют в виде сложных мультивидовых сообществах, образуя микроценозы слизистых [32]. Интенсивно изучается проблема взаимодействия

биопленок нормальной микрофлоры человека с иммунной системой [35, 36]. Микробный гомеостаз в биопленке зависит от экзогенных и эндогенных факторов, таких как межклеточный синергизм и антагонизм, физико-химические свойства среды, наличие питательных веществ и т.д. [35]. Известно, что микробиота реализует свои функции в составе микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК) [36, 37], образованного микроколониями бактерий и продуцируемыми ими экзополисахаридами, слизью, эпителиальными и стромальными клетками кишки, гликокаликсом. Структурная связь бактерий пристеночных колоний и кишечного эпителия реализуется посредством специфических рецепторов на клетках слизистой, к каждому из которых адгезируются определенные виды бактерий. Представители мукозной микрофлоры на своей поверхности содержат лектины – белки – медиаторы адгезии, комплементарные соответствующим рецепторам эпителиальных клеток и таким образом способствующие прикреплению бактерий к необходимым сайтам адгезий [37]. В пределах микробно-тканевого комплекса между микроорганизмами и эпителиальной выстилкой кишечника происходит постоянный обмен генетическим материалом, регуляторными молекулами, фрагментами структурных генов, плазмидами, что обеспечивает не только формирование индивидуального варианта нормальной кишечной микрофлоры, но и взаимодействие организма человека с кишечным микробиоценозом в целом [38].

Важнейшей функцией нормальной микрофлоры является ее участие в создании колонизационной резистентности (сопротивляемость, устойчивость к заселению посторонней микрофлорой). Резистентность обеспечивается способностью представителей нормальной микрофлоры адгезироваться на эпителии слизистой оболочки толстой кишки, образуя на ней пристеночный слой и тем самым препятствуя прикреплению патогенных и условно-патогенных возбудителей. К колонизационной резистентности кроме того относятся синтез микроорганизмами ряда веществ, подавляющих рост и размножение патогенов – органических кислот, перекиси водорода и других биологически активных субстанций. Резистентность связанна и с организмом хозяина. Состав микрофлоры и ее размножение контролируются [39] механическими (десквамация эпителия слизистых кишечника, удаление микробов секретами, перистальтикой кишечника), химическими факторами (желудочный и кишечный сок, желчь), иммунными механизмами.

Морфологическую основу и метаболическую адекватность резистентности обеспечивают клетки стромы слизистой оболочки кишки: фибробласты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла между которыми и колониями микроорганизмов имеется тесная взаимосвязь [40, 41].

Установлена роль кишечной микробиоты по обеспечению барьерной функции СО кишечника [42, 43], что рассматривается как повышение парацеллюлярной проницаемости, регулируемую полипротеиновыми комплексами МТКК, обеспечивающими плотные щелевые контакты между клетками кишечного эпителия – клаудинами, оклюдинами, белками ZO [44]. Механизмами, блокирующими транслокацию кишечной микрофлоры во внутреннюю среду макроорганизма, являются кишечный слизистый барьер, состоящий из преэпителиального, эпителиального и постэпителиального компонентов, и кишечной лимфатической системы [40, 41]. Нарушение состава кишечной микробиоты вызывает повреждение энтероцитов, повышение кишечной проницаемости для макромолекул, снижение защитных свойств слизистого барьера, создание условий для развития патогенных микроорганизмов, нарушение физиологических процессов в кишечнике, изменение моторики кишечника [45, 46].

Правильный состав и метаболическая активность собственной микрофлоры, активные эпителиальные клетки слизистой с рабочими сайтами адгезии, качественное питание, а также моторно-эвакуаторное функционирование ЖКТ – является основой защиты кишечника от его заселения патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [44, 47, 48].

В естественной среде 95–99% всех микроорганизмов кишки существует в виде микробно тканевого комплекса. Следовательно, изучения роли отдельных представителей биоценоза кишечника, а также механизмов их совокупных эффектов на гомеостатические процессы макроорганизма некорректно рассматривать отдельно от состояния слизистой оболочки с питающими ее сосудами, лимфоидными фолликулами, межуточным веществом и вегетативной нервной системой [49, 50].

В настоящее время накапливается доказательств, что выделенная чистая культура бактерий совпадает с биопленкой МТКК только по небольшому числу свойств. Когда бактерии переходят от планктонного фенотипа к формированию биопленки, процессы их биосинтеза радикально меняются. Клетки (даже разных видов) обмениваются между собой информацией с помощью феромонов и других сигнальных молекул. Эпителиальные ткани кишечника в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены [51]. Геном человека, включает 22 тысяч генов, кодирующих белки для обслуживания нашего метаболизма, тогда как микробиом привносит, от 150 до 360 раз большее количество уникальных кодирующих генов, чем собственно человеческих [52, 53]. Выделены шесть основных энтеротиипов микробиоты человека: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria и Verrumicrobia. Наиболее распространенными из них являются являются Firmicutes и Bacteroidetes, состоящие на 90% из микробиома. Тип Bacteroidetes состоит из четырех основных классов, каждый из которых играет роль в ферментации трудноусвояемых углеводов [54, 55]. Типы Firmicutes можно сгруппировать в три основных класса: Clostridia, Negativicutes и Bacilli. Фирмикуты состоят из более чем 200 родов [55]. Состав микрофлоры генетически связан внутри сообщества и специфичен на штаммовом уровне для индивидуума. Это очень прочная система. Туда нельзя внедрить чужеродный штамм. При изучении микробиоты кишечника

человека установлены различия, не зависящие от пола, возраста и географического региона, характера питания [56]. В пределах МТКК между микроорганизмами и эпителиальной выстилкой кишечника происходит постоянный обмен генетическим материалом, регуляторными молекулами, фрагментами структурных генов, плазмидами, что обеспечивает не только формирование индивидуального варианта нормальной кишечной микрофлоры, но и взаимодействие организма человека с кишечным микробиоценозом в целом [57]. Передача наследственного материала между бактериями осуществляется путем трансформации, трансдукции, конъюгации. Бактериальный геном прокариотов представлен генетическими элементами, обеспечивающими репликативную функцию – репликонами. Для бактериальной клетки это – хромосома и плазмиды, а также мобильные генетические элементы (транспозоны, is-последовательности). Микроорганизмы способны к объединению ДНК с собственным геномом человека [58], что потенциально ведет к генетическим мутациям, связанным с рядом заболеваний, в том числе и метаболических [59]. Микрофлора воздействует на гены, регулирующие расход и запасание энергии [60]. Идентифицировано более 5000 видов микроорганизмов, из них 90% не культивируемы в лабораторных условиях [61]. В литературе появились сообщения о том, что вариации генома макроорганизма могут влиять на видовой состав кластеров бактерий. Данная закономерность выявлена для поверхностных и глубоких слоев кишечника [62]. Наблюдается взаимное влияние генетического материала макроорганизма на микробиоту, и наоборот. Установлено, что образования биопленки Bacillus subtilis определяет белок DegU [63].

Сообщество микроорганизмов МТКК организует единую генетическую систему в виде плазмид – кольцевых ДНК, несущих поведенческий код для членов биопленки комплекса, определяющих их пищевые (трофические), энергетические и другие связи между собой и внешним миром, получившее [64], специальное определение как «социальное поведение микроорганизмов» – (Qvorum sensis) (QS) [65, 66]. QS – особый тип регуляции экспрессии генов бактерий, включают низкомолекулярные сигнальные молекулы, названные аутоиндукторами. Благодаря QS регуляции бактерии получают возможность скоординированно контролировать экспрессию генов во всей популяции. Передача информации от клетки к клетке с использованием QS систем приводит к индукции специализированных наборов генов, способствует быстрой адаптации популяций бактерий к меняющимся условиям среды и их выживанию в природных условиях, позволяет бактериям обмениваться информацией с помощью специализированных химических молекул. Система QS следит за плотностью клеток бактериальной популяции и связана с изменениями в метаболизме бактериальных клеток, восприятием клетками изменений среды и реакцией на эти изменения при достижении бактериальной культурой некоторой пороговой численности [31, 67, 68], что определяет функционирование МТКК. Свои функции микробиота осуществляет путем внутриклеточных, контактных и дистанционных взаимодействий. Дистанционное взаимодействие реализуется через ряд метаболитов и компонентов клеток микробиоты, играющих роль регуляторов, медиаторов (сигнальные молекулы).

Известно, что у человека пищевые волокна и фруктоолигосахариды не усваиваются вследствии отсутствия ферментов для переваривания этих соединений [69]. В то же время, бактерии, присутствующие в кишечнике, могут ферментировать эти соединения для их собственной пользы, высвобождая в процессе короткоцепочные жирные кислоты (КЦЖК) [70], играющие, важную роль в защите кишечника. КЦЖК выстилают эпителий и помогают формировать плотные соединения между клетками, предотвращая кишечную проницаемость и таким образом, обеспечивают морфо-фунциональное состояние МТКК. К основным КЦЖК, продуцируемым в толстом кишечнике, относятся уксусная, пропионовая и масляная (бутират) кислоты. Жирные кислоты с короткой цепью играют важную роль в здоровье не только самого кишечника, но и всего организма, участвуют в метаболизме углеводов и жиров и связаны с секрецией гормона «насыщения» лептина. КЦЖК влияют на различные звенья липидного обмена посредством синтеза сигнальных молекул – активация ацетатом и пропионатом GRP43 на адипоцитах приводит к ингибированию липолиза [71, 72], являются важным энергетическим субстратом для многих представителей нормальной микробиоты кишки, обеспечивая разнообразные ферментативные процессы [73, 74]. КЦЖК могут изменять активность генов клеток человека и оказывать влияние на развитие многих заболеваний. Перемещаясь из бактерий в клетки макроорганизма кислоты, способствуют кротонилированию гистона в толстой кишке.

Не умаляя роли факторов наследственности и окружающей среды, кишечная микробиота, вносит существенный вклад в развитие МС, в частности инсулинорезистентности, СД и ожирения, модулируя каскадные ферментативные реакции макроорганизма, взаимодействуя с рецепторами непосредственно и/или при помощи собственных метаболитов и сигнальных молекул [75]. В модельных опытах на животных, и в исследованиях на людях, при МС в энтеральной среде отмечается увеличение представительства бактерий рода Firmicutes и снижение количества симбионтных бактерий [35, 76–79]. Многими специалистами микробиота кишечника рассматривается в прямой связи с развитием СД 2 типа и ожирения [80] У пациентов с СД 2 типа наблюдается увеличение количества Lactobacillus, особенно L. gasseri, что коррелирует с повышением уровня глюкозы и гликированного гемоглобина. При СД 2 типа сокращается численность бактерии рода Roseburia и Faecalibacterium prausnitzii, продуцирующих большое количество бутирата, что ассоциируется с улучшением чувствительности к инсулину. В то же время, у больных СД и ожирением снижается количество Bacteroidetes (Bacteroides, Prevotella), преимущественно сахаролитических штаммов. Подобная картина наблюдается в отношении

Bifidobacterium spp. [81, 82]. Доказано, что антагонистическое воздействие лактобацилл проявляется в ингибировании роста патогенных и условно патогенных микроорганизмов. Оно обусловлено продукцией неспецифических антимикробных метаболитов, таких как органические кислоты, включая молочную, уксусную, пропионовую, масляную, а также бактерициноподобные ингибирующие субстанции (BLIS – bacteriocin-like inhibitory substances), перекись водорода, лизоцим и др. [83]. У пациентов СД наблюдается снижение количества Firmicutes (особенно из класса Clostridia), более высокое отношение B / F [84, 85]. У больных с СД 2 типа отмечено уменьшение количества Faecalibacterium prausnitzii [86]. Исследования последних лет выявили взаимосвязь изменений кишечного биоценоза и ожирения [87]. У тучных субъектов на фоне избытка жирной пищи, количество видов бактерий меньше, чем у лиц с нормальной массой тела [88, 89]. При анализе бактериального генома у мышей с наследственным ожирением, выявлено снижение в кишечнике доли бактерий Bacteroidetes по сравнению с обычными мышами. Схожие изменения были выявлены и у людей [90]. При ожирении увеличивается количество представителей типа Firmicutes (Clostridium coccoides, C. leptum) и семейства Enterobacteriaceae (Esherichia coli*)*. В то же время снижается количество представителей типа Bacteroidetes (Bacteroides, Prevotella*)*, сокращаются популяции бактерий родов Bifidobacterium и Lactobacillus [93]. Количество бактерий рода Bifidobacterium оказалось ниже у пациентов с избыточной массой тела, ожирением или СД 2 типа, чем у худых субъектов [94]. Высказано предположение о том, что кишечная микрофлора каждого человека имеет свою метаболическую активность, и определенные изменения ее состава могут служить предрасполагающим фактором развития ожирения [93]. Следовательно, при МС нарушения в содержании ведущих микроорганизмов МТКК, в частности – бифидобактерий и лактобактерий, приводит к дестабилизации микробиоценоза в целом, что способствует повышению проницаемости кишечной стенки, ухудшению ее барьерной функции. Установлена положительная корреляция между состоянием слизистой оболочки (воспаление, дистрофия, нарушение слизистого слоя) и контаминированием ее энтеробактериями, среди которых, преобладают протей и биовары лактозонегативные эшерихии [41].

У больных МС отмечена корреляция Bifidobacterium и Faecalibacterium prausnitzii и противовоспалительным эффектом [87]. Особую остроту проблемам МС, придают нарушения связанные с хроническим подострым (low-grade) воспалением, способствующим развитию СД тип 2 и ожирения [94]. Воспаление характеризуется высоким уровнем провоспалительных цитокинов и жирных кислот [95], изменением соотношений жирных кислот бактериального происхождения, что отражает структурный и метаболический дисбаланс микробиоценоза и коррелирует с его клиническими проявлениями [96]. КЦЖК являются важнейшими регуляторами углеводного, липидного и энергетического метаболизма. Глюклгенез и липогенез, во многом, зависит от количества уксусной и пропионовой кислот, которые модифицируют уровни образования в эпителиоцитах глюкагона (пептидного GLP-1 гормона), ацетил CoA, пропионил CoA, инсулина и других соединений. КЦЖК активируют G-белковые рецепторы 4 (GPR41), что усиливает продукцию энтероэндокринного клеточного гормона PYY [97].

При метаболическом ожирении наблюдается уменьшение уровня КЦЖК, в частности, бутирата, [98, 99]. Уменьшение Bacteroidetes приводит к уменьшению бутирата. На фоне высокожирной диеты применение бутирата натрия в качестве пищевой добавки предотвращало развития резистентности к инсулину или ожирению [99]. Показано, что микрофлора воздействует на гены, регулирующие расход и запасание энергии [100, 35]. Ацетат, бутират и пропионат оказывают положительные метаболические эффекты путем усиления митохондриальной активности, профилактики метаболической эндотоксемии, активации глюконеогенеза в кишечнике, экспрессии генов и регуляции гормонов. КЦЖК влияют на гликемические параметры, секрецию инкретиновых гормонов. Поскольку при СД 2 типа нарушается продукция бутиратов и снижается количество бутират-продуцирующих бактерий, нарушается интестинальный барьер и увеличивается уровень липополисахаридов плазмы. При этом, активируются провоспалительные процессы и снижается чувствительность к инсулину, наблюдается увеличении висцерального жира [101]. Изменения качественного состава микробиоты и КЦЖК способствуют увеличению концентрации бактериальных паттернов – эндотоксинов, липосахаридов грамотрицательных бактерий, пептидогликанов и липотейхоевых кислот грамположительных микроорганизмов.

Одним из возможных механизмов влияния представителей кишечной микробиоты, является взаимодействие их поверхностных лигандов с TLR рецепторами на поверхности эукариотических клеток. Липотейхоевые кислоты, являющиеся компонентами клеточной стенки грамположительных бактерий и связывающиеся с TLR2 рецепторами, могут обеспечивать защиту от индуцированного диетой ожирения, инсулинрезистентности, гипертрофии адипоцитов [102], а белок флагелина патогенных бактерий, присутствующих в кишечнике транзиторно, наоборот, способствует ожирению, увеличению содержания липидов в крови, инсулинорезистентности [103].

В развитии МС важным является действие компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий липополисахарида (LPS), являющегося эндотоксином, одним из самых мощных индукторов воспаления. Изменение соотношения B / F приводит к потенциальной LPS, что является важным в запуске иммунного ответа. LPS может связываться с toll-подобным рецептором 4 (TLR4) [104, 105]. Обнаружена прямая связь между жировой и высоко жировой диетой ведущей к ожирению и повышением LPS в плазме [106, 107].

В качестве патогенетического механизма МС рассматривается метаболическая эндотоксемия – транслокация живых бактерий в ткани

хозяина (по наличию бактериальных 16S-rDNA в крови). У людей с предрасположенногстью к СД ещё до начала развития заболевания существенно повышена концентрация 16S-rDNA, в тканях могут быть обнаружены грамотрицательные бактерии, преимущественно Proteobacteria. Количество 16S-rDNA в крови может служить биомаркером риска диабета [108].

Важнным патогенетическим фактором развития МС являются гормоны и соединения микробного происхождения – ацетилхолин, дофамин, норадреналин и адреналин, серотонин, инсулин, окись азота NO, ГАМК и глутамат, пептидные нейромодуляторы: эндорфины, энкефалины, простагландины [80, 45, 109, 110, 111].

Таким образом, современное осмысление биологии существования микроорганизмов, их колониально-социальное поведение, формирование МТКК позволяет иначе рассматривать процессы, лежащие в основе возникновения и развития МС. Форма существования МТКК, включающего микроколонии бактерий в виде биопленок и продуцируемыми ими экзополисахаридами, слизь, эпителиальные и стромальные клетки слизистой оболочки и их гликокаликс – эволюционно выгодный способ надклеточной организации микробиоты кишечника. В пределах МТКК между микроорганизмами и эпителиальной выстилкой толстой кишки происходит постоянный обмен генетическим материалом, фрагментами структурных генов, плазмидами, КЦЖК, другими соединениями микробного происхождения, что обеспечивает не только формирование индивидуального варианта нормальной кишечной микробиоты, но и взаимодействие организма человека с кишечным микробиоценозом в целом и формирования патологических изменений характерных для метаболического синдрома.

Литература | References

1. Метаболический синдром //под. редакцией Г. Е. Ройтберга / Москва, «МЕДпресс-информ». 2007. С. 223.

   Roitberg G. E. Metabolic syndrome. Moscow, Medpress-inform. 2007, 223 P.

2. *Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z.* The metabolic syndrome. Lancet. 2005, Vol. 365, pp. 1415–1428.
3. *Ziramet P., Shaw J., Alberti G.* Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. Diabetic medicine. 2003, Vol. 20, no.9, pp. 693–702.
4. *Wild S. H., Byrne C. D.* The global burden of the metabolic syndrome and its consequences for diabetes and cardiovascular disease. The metabolic syndrome. 2005, pp. 1–43.
5. *Weiss R., Dziura J., Burgert T. S. et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N. Engl. J. Med. 2004, no. 350, pp. 2362–2374.
6. *Гриневич, В. Б.* Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения; значение для теории и практики // В. Б. Гриневич, В. П. Ласый, Ю. П. Успенский и др. Российский кардиологический журнал – 2003. – № 1 (39). – С. 74–80.

   Grinevich V. B., Lasy V. P., Uspenskiy Yu. P. et al. Metabolic syndrome in patients with diseases of the digestive system; significance for theory and practice. Russian journal of cardiology. 2003, no. 1 (39), pp. 74–80.

7. *Лазебник Л. Б., Конев Ю. В.* Новое понимание роли микробиоты в патогенезе метаболического синдрома. Consilium medicum. 2014. № 8. С. 77–82.

   Lazebnik L. B., Konev Ju. V. Novoe ponimanie roli mikrobioty v patogeneze metabolicheskogo sindroma. Consilium medicum. 2014. No.8, pp. 77–82 (in Russian).

8. *Krajmalnik-Brown R.I., Ilhan Z. E., Kang D. W., DiBaise J. K.* Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. Nutr. Clin. Pract. 2012. Vol. 27, no2, pp. 201–214.
9. *Venter JC, et al.* Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea. *Science.* 2004;304:5667:66–74.
10. *Gevers D, Knight R, Petrosino JF, et al.* The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol.* 2012;10(8): e1001377. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001377.
11. *Popova E. N., Gordeev I. G.* Modern ideas about human microbiota. Microbiot. Moscow. 2019. pp. 5–19.
12. *Tomova A., Bukovsky I., Rembert E., et al.* The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front. Nutr.* 2019. 6, 47. doi:10.3389/fnut.2019.00047.
13. *Frank DN, Pace NR.* Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24:4–10. https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f2b0e8.
14. *Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al.* Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 (suppl 1): 4586–4591. https://doi.org/10.1073/pnas.1000097107).
15. *Biagi E, Candela M, Turroni S.* Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. Pharmacol Res. 2013;69:11–20.
16. *Шлегель Г.* Общая микробиология. Пер. с нем. М.; Мир, 1987. 567 с.

    Shlegel G. General Microbiology. Moscow. Mir Publ., 1987. 567 P.

17. *Бондаренко В. М., Грачева Н. М., Мацулевич Т. В.* Дисбактериозы кишечника у взрослых. М.: КМК Scientific Press, 2003. 224 с.

    Bondarenko V. M., Gracheva N. M., Matsulevich T. V. intestinal Dysbiosis in adults. Moscow. KMK Scientific Press. 2003. 224 P.

18. *Ley R. E., Lozupone C., Hamady M. et al.* Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nature Rev Microbiol.* 2008. Vol. 6, pp. 776–788.
19. *Abdul-Aziz MA, Cooper A, Weyrich LS.* Exploring Relationships between Host Genome and Microbiome: New Insights from Genome-Wide Association Studies. *Front Microbiol.* 2016;7:1611.
20. *Шендеров Б. А.* Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. № 1. С. 61–66

    Shenderov B. A. Normal'naja mikroflora i ee rol' v podderzhanii zdorov'ja cheloveka. [Normal microflora and its role in maintaining human health]. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 1998. № 1, pp. 61–66 (in Russian).

21. *Goodacre R.* Metabolomics of a superorganism. J Nutr 2007. Vol. 137 (1 Suppl), pp. 259–266.

22. *Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al.* The human microbiome project. Nature. 2007. Vol. 449 (7164), pp. 804–81013.

23. *Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С.* Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала: Пособие для врачей. М., 2004

    Ardatskaja M.D., Minushkin O.N., Ikonnikov N.S. Disbakterioz kishechnika: ponjatie, diagnosticheskie podhody i puti korrekcii. Vozmozhnosti i preimushhestva biohimicheskogo issledovanija kala: Posobie dlja vrachej. [Intestinal dysbiosis: concept, diagnostic approaches and ways of correction. Features and Benefits of the biochemical studies of feces: Manual for physicians]. Moscow. 2004 (in Russian).

24. *Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora. Science. 2005. Vol. 308, pp. 1635–1638.

25. *Koliada A., Syzenko G., Moseiko V., et al.* Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol.* 2017, *17*, 120. doi:10.1186/s12866–017–1027–1.

26. *Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., et al.* A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009, *457*, 480–484. doi:10.1038/nature0754015.

27. *Ley R.E., Hamady M., Lozupone C. et al.* Evolution of mammals and their gut microbes. Science. 2008. Vol. 320, pp. 1647–1651.

28. *Hayashi H., Sakamoto M., Benno Y.* (Fecal microbial diversity in a strict vegetarianas determined by molecular an alysis and cultivation. Microbiol. Immuno. 2002; l46(12):819–831.

29. *De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. PNAS. 2010;107 (33):14691–14696.

30. *Samuel B.S., Gordon J.I.* A humanized gnotobiotic mouse model of hostarchaeal-bacterial mutualism. Proc Natl Acad Sci USA. 2006, Jun 27, Vol. 103 (26), pp. 10011–10016.

31. *Pace J.L., et. al.* Biofilms, Infection, and Antimicrobial Therapy. Boca Raton: Taylor & Francis Group. 2006. 495 p.

32. *Hall-Stoodley L., Stoodley P. Hall-Stoodley L.* Evolving concepts in biofilm infections. Cell Microbiol. 2009. Vol. 11, no.7, pp. 1034–1043.

33. *Costerton J.W.* The Biofilm Primer, Vol. 1. Berlin: Springer. 2007. 200, 18 p.

34. *Davey M.E., O'Toole G.A.* Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2000, no.64, pp. 847–867.

35. *Шендеров Б.А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1 // Микрофлора человека и животных и ее функции. М. Грантъ. 1998. С. 287.

    Shenderov B.A. Medical microbial ecology and functional nutrition. Vol. 1 Microflora of humans and animals and its functions. Moscow. Grant. 1998, 287 P.

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

    Grinevich V.B. Zaharchenko M.M. Sovremennye predstavlenija o znachenii kishechnogo mikrobiocenoza cheloveka i sposoby korrekcii ego narushenij. [Modern concepts of the significance of human intestinal microbiocenosis and methods of correction of its disorders]. Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. 2003. No. 3, pp. 13–20 (in Russian)

37. *Ардатская М.Д.* Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика и принципы лечебной коррекции // Consilium medicum. – 2008. – № 8. – Т. 10. – С. 86–92.

    Ardatskaya M.D. intestinal Dysbacteriosis: concept, diagnostics and principles of therapeutic correction. Consilium medicum. 2008, no. 8, Vol. 10, pp. 86–92.

38. *Ардатская, М.Д.* Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы; комплексная диагностика и лечебная коррекция / М.Д. Ардатская, С.В. Бельмер, В.П. Добрица [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 117, № 5. – С. 13–50.

    Ardatskaya, M.D., Belmer S.V., Dobritsa V.P., et al. Dysbiosis (dysbacteriosis) of the intestine: the current state of the problem; complex diagnostics and therapeutic correction. Experimental and clinical gastroenterology. 2015, Vol. 117, No. 5, pp. 13–50.

39. *Dunn AB, Jordan S, Baker BJ, Carlson NS.* The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. MCN Am J Matern Child Nurs. 2017. DOI: https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000373

40. *Vanghan E.E., et al.* A molecular view of the intestinal ecosystem. Cur. Issues Intest. Microbiol. 2001, Mar, Vol. 1, No. 1, pp. 1–12.

41. *Кучумова, С.Ю.* Физиологическое значение кишечной микрофлоры / С.Ю. Кучумова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21, no5. – С. 17–27.

    Kuchumova S. Yu., et al. Physiological significance of intestinal microflora. Russian journal of gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2011. Vol.21, No. 5, pp. 17–27.

42. Физиология человека / под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. 2003. С. 656.

    Pokrovsky V.M., Korotko G.F. Human physiology. 2003. 656 P.

43. Физиология человека / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М.: Мир, 2007. 875 с. *68*.

    Schmidt R., Tevsa G. Human physiology. Moscow, Mir Publ., 2007. 875 p. 68.

44. *Macfarlane S., Woodmansey E.J., Macfarlane G.T.* Colonization of mucin by human intestinal bacteria and establishment of biofilm communities in a two-stage continuous culture system. Appl. Env. Microbiol. 2005, Vol. 71, pp. 7483–7492.

45. *Лизько Н.Н.* Новые экспериментальные модели в микроэкологии. Антибиотики и химиотерапия. 1989. Т. 34. № 6. С. 443–447.

    Lisko N.N. New experimental models in microecology. Antibiotics and chemotherapy. 1989;34(6):443–447

46. *Бельмер С.В.* Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // Русский медицинский журнал. – 2004. Т. 12. № 3. С. 148–151.

    Belmer S.V. Antibiotic-associated intestinal dysbacteriosis. Russian medical journal. 2004;12(3):148–151.

47. *Бондаренко В.М.* Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. М.: Изд-во «Триада», 2011. 88 с.

    Bondarenko V.M. the Role of conditionally pathogenic bacteria in chronic inflammatory processes of various localization. Moscow. Triad Publishing house, 2011, 88 P.

48. *Popat R., Crusz S., Doggle S.* The social behaviours of bacterial pathogens. Brit. Med. Bullet. 2008. Vol. 87, pp. 63–75.

49. *Гриневич В. Б., С. М. Захаренко, Г. А. Осипов* // Симпозиум. Принципы коррекции дисбиозов кишечника. / Лечащий врач. 2008. N6. – С. 13–20.

Grinevich V. B., Zakharenko S. M., Osipov G. A. Symposium. Principles of correction of intestinal dysbiosis. Attending physician. 2008. No. 6, pp. 13–20.

50. *Гриневич, В. Б.* Хронический панкреатит: микробно-тканевой комплекс кишечника и системная воспалительная реакция / В. Б. Гриневич, Е. И. Сас, Н. Л. Денисов, О. И. Ефимов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2011. – № 7. – С. 13–17.

Grinevich, V.B., SAS E.I., Denisov N. L., Efimov O. I. Chronic pancreatitis: microbial-tissue complex of the intestine and systemic inflammatory reaction. Experimental and clinical gastroenterology. 2011, no. 7, pp. 13–17.

51. *Shui W., Gilmore S. A., Sheu L. et al.* Quantitative Proteomic Profiling of Host–Pathogen nteractions: The Macrophage Response to Mycobacterium tuberculosis Lipids. J Proteome Res. 2009;8(1): 282–289.

52. *Dave M., Higgins P. D., Middha S., Rioux K. P.* The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. Transl. Res. 2012;160(4):246–257.

53. *Turnbaugh P. J., Ley R. E., Mahowald M. A., et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006. 444, 1027–1031. doi:10.1038/nature05414.

54. *Jandhyala S. M., Talukdar R., Subramanyam C., et al.* Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.* 2015, no.21, pp. 8836–8847, doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787.

55. *Thomas F., Hehemann J. H., Rebuffet E., et al.* Environmental and gut Bacteroidetes: The food connection. Front. Microbiol. 2011, no.2, pp.1–16. doi:10.3389/fmicb.2011.00093.

56. *Siezen R. J., Kleerebezem M.* The human gut microbiome: are we our enterotypes? Microbial Biotechnology. 2011, Vol. 4., no.5, pp. 550–553.

57. *Ардатская, М. Д.* Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы; комплексная диагностика и лечебная коррекция / М. Д. Ардатская, С. В. Бельмер, В. П. Добрица [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 117, № 5. – С. 13–50.

Ardatskaya, M.D., Belmer S. V., Dobritsa V. P., et al. Dysbiosis (dysbacteriosis) of the intestine: the current state of the problem; complex diagnostics and therapeutic correction. Experimental and clinical gastroenterology. 2015, Vol. 117, No. 5, pp. 13–50.

58. *Hall C. B., Caserta M. T., Schnabel K. et al.* Chromosomal integration of humanherpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. Pediatrics. 2008;122(3):513–52027.

59. *Marshall T. G.* Understanding human disease requires study of a metagenome, not just the human genome. World Gene Congress; 2008 December 5–7; Foshan, China.

60. *Turnbaugh P. J., Ley R. E., Mahowald M. A. et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006. Vol. 444 (7122), pp. 1027–1031.

61. *Virgin HW.* The virome in mammalian physiology and disease. Cell. 2014;157:142–150. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.032).

62. The human microbiome project consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012;486:207–214.

63. Genes That Make Bacteria Make Up Their Minds, ScienceDaily, Apr., 6, 2009.

64. *Тец В. В.* Бактериальные сообщества. В кн.: Клеточные сообщества / под ред. В. Теца. – Санкт-Петербург: Изд-во СПбГМУ, 1998. – С. 15–73.

TETs V. V. Bacterial communities. In: Cell communities. Saint Petersburg. Publishing house St. Petersburg state medical University. 1998, pp. 15–73.

65. *Watnick P., Kolter R.,* Biofilm, city of microbes. J Bacteriol. 2000. No. 182, pp. 2675–9.

66. *O'Toole G.A., Kaplan H. B., Kolter R.* Biofilm formation as microbial development. Ann Rev Microbiol. 2000; 54: 49–79.

67. *Thoendel M. Horswill. R.* Biosynthesis of peptide signals in grampositive bacteria. Adv. Appl. Microbiol. 2010, no.71, pp. 91–112.

68. *Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., et al.* What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. Microorganisms. 2019, 7, 14, doi:10.3390/microorganisms7010014.

69. *Kein, C.L.* 1.3.4 Digestible and Indigestible Carbohydrates. In Pediatric Nutrition in Practice; Karger: Basel, Switzerland, 2008; pp. 42–46, doi:10.1159/000155245.)

70. *Bjursell M. et al.* Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2010;300 (1):211–220.

71. *Ge H. et al.* Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids. Endocrinology. 2008;149 (9): 4519–4526.

72. *Ерофеев Н. П., Радченко В. Г., Селиверстов П. В.,* Клиническая физиология толстой кишки // Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. – Санкт-Петербург: Форте Принт. – С. 2012–56с.

Erofeev N. P., Radchenko V. G., Seliverstov P. V. Clinical physiology of the colon. Mechanisms of action of short-chain fatty acids in normal and pathological conditions. Saint Petersburg: Forte Print. 2012, 56 P.

73. *Rachel Fellows, et al.* Microbiota derived short chain fatty acids promote histone crotonylation in the colon through histone deacetylases. Nature Communications, 2018 (09.01.2018 21:14)

74. *Kovatcheva-Datchary P.I., Arora T.* Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27(1):59–72.

75. *Бондаренко В. М., Грачева Н. М., Мацулевич Т. В.* Дисбактериозы кишечника у взрослых. М.: КМК Scientific Press, 2003. 224 с.

Bondarenko V. M., Gracheva N. M., Matsulevich T. V. intestinal Dysbiosis in adults. Moscow. KMK Scientific Press, 2003. 224 P.

76. *Ардатская М. Д., Минушкин О. Н.* Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции// Cons. medicum/ Гастроэнтерология. 2006. Т. 8., no2. С. 4–18.

Ardatskaya M. D., Minushkin O. N. intestinal Dysbacteriosis: the evolution of views. Modern principles of diagnostics and pharmacological correction. Cons. Medicum. Gastroenterology. 2006. Vol. 8, No. 2, pp. 4–18.

77. *Шендеров Б. А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание// Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. Т. 2. 1998. 420 с.

Shenderov B. A. Medical microbial ecology and functional nutrition. Socio-ecological and clinical consequences of

the imbalance of microbial ecology of humans and animals. 1998, Vol. 2, 420 P.

78. *Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П.* Питание, микробиоценоз, и интеллект человека. 2006. 560 с.

Tkachenko E. I., Uspenskiy Yu. P. Nutrition, microbiocenosis, and human intelligence. 2006, 560 P.

79. *Everard A. I., Cani P. D.* Diabetes, obesity and gut microbiota. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27(1):73–83.

80. *Al-Attas O.S., et al.* Changes in endotoxin levels in T2DM subjects on anti-diabetic therapies. Cardiovasc. Diabetol. 2009, Vol. 8, pp. 20.

81. *Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K. S., et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010, Vol. 464, pp. 59–65.

82. *Парфенов А. И., Бондаренко В. М.* Что нам дал вековой опыт познания симбионтной кишечной микрофлоры. Арх. патол. 2012. № 2. С. 21–25.

Parfenov A. I., Bondarenko V. M. What century-old experience of cognition of symbiotic intestinal microflora gave us. Arch. pathol. 2012. no. 2, pp. 21–25.

83. *Creely S. J., et al.* Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2007, Vol. 292, pp. 740–747.

84. *Asmat U., Abad K., Ismail K.* Diabetes mellitus and oxidative stress – A concise review. Saudi Pharm. J. 2016, 24, pp. 547–553, doi:10.1016/j.jsps.2015.03.013

85. *Pussinen P. J., et al.* Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. Diabetes Care. 2011, Vol. 34, pp. 392–397.

86. *Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006. Vol. 444, pp. 1022–1023.

87. *Tordjman J., Guerre-Millo M., Clément K.* Adipose tissue inflammation and liver pathology in human obesity. Diabetes Metab. 2008, Vol. 34, pp. 658–663.

88. *Li L., Messina J. L.* Acute insulin resistance following injury. Trends Endocrinol Metab. 2009, Vol. 20, pp. 429–435.

89. *Muegge B.* Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. Science. 2011, Vol. 332, pp. 970–974.

90. *Dibaise Bäckhed F., Ding H., Wang T., et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.2004;101 (44): 15718–15723.

91. *Deopurkar R., et al.* Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of Toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. Diabetes Care. 2010, Vol. 33, pp. 991–997.

92. *Backhed F., Ding H., Wang T. et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101 (44):15718–15723.

93. *Olefsky J. M., Glass C. K.* Macrophages, inflammation and insulin resistance. Annu. Rev. Physiol. 2010, Vol. 72, pp. 219–246.

94. *Costerton J. W.* The Biofilm Primer. Vol. 1. Berlin. Springer, 2007, 200 p.

95. *Осипов Г. А.* Невидимый орган – микрофлора человека. [Электронный ресурс]: URS: http://www. rusmedserv. com/microbdiag/invisibleorgan.htm#b6 (дата обращения: 21.07.2007).

Osipov G. A. the Invisible organ – a microflora of man. [Electronic resource]: URL: http://www. rusmedserv.com/microbdiag/invisibleorgan.htm#b6 (accessed: 21.07.2007).

96. *Шендеров Б. А.* Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот. Современная медицинская наука. 2013. № 1–2. С. 21–52. . 24 2014 февраль Translational medicine

Shenderov B. A. Targets and effects of short chain fatty acids. Modern medical science. Translational medicin. 2013, (24 2014 February), no. 1–2, pp. 21–52.

97. *Ткач С.М., Ларин О. С., Пидаев А. В.* Изменение кишечного микробиома как важный фактор риска развития метаболических заболеваний. Клінічна ендокринологія та ендокринна хирургия –2017-№ 1- С17–21.

Tkach S. M., Larin O. S., Pidaev A. V. Change in the intestinal microbiome as an important risk factor for the development of metabolic diseases. Klinichna endokrinologiya TA endokrinna surgiya. 2017, no.1, pp.17–21.

98. *Shi H., Kokoeva M. V., Inouye K., et al.* TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. J. Clin. Investig. 2006, 116, 3015–3025, doi:10.1172/JCI28898.

99. *Turnbaugh P. J., Ley R. E., Mahowald M. A. et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006;444 (7122):1027–1031.

100. *Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI.* Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Aug 2;102(31):11070–5. doi: 10.1073/pnas.0504978102. Epub 2005 Jul 20. PMID: 16033867; PMCID: PMC1176910.

101. *Himes R. W., Smith C. W.* Tlr2 is critical for dietinduced metabolic syndrome in a murine model. FASEB J. 2010, Vol. 24, pp. 731–7399.

102. *Vijay-Kumar M., et al.* Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. Science. 2010, Vol. 328, pp. 228–31.

103. *Ройт А.* // Основы иммунологии. Пер. с англ. М.; Мир, 1991. 328с.

Roit A. Fundamentals of immunology. TRANS. with English-M. Mir Publ., 1991. 328 P.

104. *Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П.* Основы общей патологии. Ч. 1 // Основы общей патофизиологии. 1999. 624с.

Zaychik A. sh., Churilov L. P. Fundamentals of General pathology. Part 1. Fundamentals of General pathophysiology. 1999, 624 P.

105. *Cani P. D., et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007, Vol. 56, pp. 1761–1772.

106. *Cani P. D., et al.* Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. Diabetologia. 2007, Vol. 50, pp. 2374–2383.

107. *Amar J., et al.* Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. EMBO Mol Med. 2011, Vol. 3, pp. 559–572.

108. *Шляхто Е. В., Петрищев Н. Н., Галагудза М. М., Власов Т. Д., Нифонтов Е. М.,* Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. СПб: ООО Студия «НП-Принт», 2013. 399 с.

Shlyakhto E. V., Petrishchev N. N., Galagudza M. M., Vlasov T. D., Nifontov E. M. cardioprotection: fundamental and clinical aspects. Saint Petersburg. NP-print Studio, 2013. 399 P.

109. *Abdul-Aziz MA, Cooper A, Weyrich LS.* Exploring Relationships between Host Genome and Microbiome: New Insights from Genome-Wide Association Studies. Front Microbiol. 2016;7:1611.

110. *Gloux K, Leclerc M, Iliozer H, et al.* Development of high-throughput phenotyping of metagenomic clones from the human gut microbiome for modulation of eukaryotic cell growth. Appl Environ Microbiol. 2007;73 (11):3734–3737.