



УДК 616.34–008.1–053.7–07(047)

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-153-159>



Кишечный дисбаланс у молодых людей как маркер хронических соматических заболеваний

Червинец В. М., Червинец Ю. В., Кравчук Э. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4, Россия

Для цитирования: Червинец В. М., Червинец Ю. В., Кравчук Э. С. Кишечный дисбаланс у молодых людей как маркер хронических соматических заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;200(4): 153–159. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-153-159

Червинец Вячеслав Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии

Червинец Юлия Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии

Кравчук Элина Сергеевна, ассистент, аспирант кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии

✉ Для переписки:

Кравчук Элина Сергеевна
ellada__92@mail.ru

Резюме

В представленном обзоре представлены обобщенные данные современных российских и зарубежных исследователей о связи развития у взрослых людей хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем и с метаболическими нарушениями с изменениями состава и метаболической активности микробиоты кишечника. Особое внимание уделили анализу результатов исследований людей молодого возраста (от 18 до 35 лет), также в статье в качестве эффективного сравнения приведены сведения о детях подросткового и юношеского возраста. Изученные данные представляют научный интерес с точки зрения поиска новых мишеней и схем воздействия с целью профилактики соматических заболеваний и их терапии через восстановление экосистемы желудочно-кишечного тракта.

EDN: SXSZKR



Ключевые слова: микробиота кишечника, артериальная гипертензия, ожирение, тонзиллит, ХОБЛ, гастродуоденит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-153-159>

Intestinal imbalance in young people as a marker of chronic somatic diseases

V.M. Chervinets, Yu.V. Chervinets, E.S. Kravchuk

Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

For citation: Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Kravchuk E.S. Intestinal imbalance in young people as a marker of chronic somatic diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;200(4): 153–159. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-153-159

✉ Corresponding author:

Elina S. Kravchuk

ellada__92@mail.ru

Vyacheslav M. Chervinet, MD, PhD, Head of Department of Microbiology and Virology with the Cypse of Immunology; ORCID: 0000–0001–5304–1963**Yuliya V. Chervinets**, MD, PhD of Department of Microbiology and Virology with the Cypse of Immunology; ORCID: 0000–0001–9209–7839**Elina S. Kravchuk**, post-graduate student, Assistant of the Department of Microbiology and Virology with the Cypse of Immunology; ORCID: 0000–0002–7236–3391

Summary

This review presents generalized data of modern Russian and foreign researchers on the relationship between the development of chronic diseases of the cardiovascular, respiratory, and digestive systems in adults and metabolic disorders with changes in the composition and metabolic activity of the intestinal microbiota. Particular attention was paid to the analysis of the results of studies of young people (from 18 to 35 years old), also in the article, as an effective comparison, data on children of adolescence and youth are given. The studied data are of scientific interest from the point of view of the search for new targets and treatment schemes for the prevention of somatic diseases and their therapy through the restoration of the ecosystem of the gastrointestinal tract.

Keywords: intestinal microbiota, arterial hypertension, obesity, tonsillitis, COPD, gastroduodenitis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Установление и поддержание нормального гомеостаза между хозяином и его микробиотой является важнейшим условием здоровья человека. Современные исследования указывают на ключевую роль микробиоты человека в становлении его гомеостаза через мультифакторное влияние бактериальных экзометаболитов. Отмечают влияние микробиоты на иммунную систему человека, его развитие и физиологию, включая органы и морфогенез, а также метаболизм.

Однако, различные неблагоприятные внешние и внутренние факторы, воздействующие на организм человека, могут способствовать изменениям

качественного и количественного состава нормального микробиоценоза. Нарушения динамического равновесия между компонентами микробиоты кишечника могут обусловить появление различных патофизиологических расстройств. Известно, что расширение изменений микробиоты сопровождается заболеваниями различных органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, а также иммунологические и метаболические нарушения. Эта взаимосвязь перечисленных заболеваний с нарушениями микробиоценоза свидетельствует об общности механизмов патогенеза их возникновения и представляется очень важной.

Результаты и обсуждение

Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые патологии – «неинфекционная» эпидемия, они занимают 1 место среди причин смерти на планете. Так, в 2016 г. по данным ВОЗ, умерло почти 18 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. По данным Минздрава за 2019 г. в России 47% смертей произошло по причине болезней системы кровообращения. Однако, несмотря на длительное и разносторонне изучение

факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульта и др.), не существует фундаментального перечня причинных факторов. И особый интерес проявляется в изучении взаимовлияния кишечной микробиоценоза и кардиометаболического фенотипа человека [1–4].

В настоящее время все больше расширяются знания о роли микробиоты в патофизиологии артериальной гипертензии. Согласно микробиологическим исследованиям Li и соавт. (2017 г.), проведенным у людей, страдающих артериальной гипертензией, выявили отличительные особенности микробиома и метаболического профиля участников по группам (с артериальной гипертензией, с прегипертензией и контрольная группа). Причем у всех обследованных была обедненная по качественному составу микробиота толстой кишки с количественным преобладанием бактерий филотипа *Prevotella*, но снижением *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Roseburia* и других продуцентов КЦЖК [5].

В последние годы ведутся исследования связи микробиоты и семейного анамнеза артериальной гипертензии. Некоторые ученые считают, что микробиота кишечника может выполнять функцию вектора для передачи признаков гипертонии среди членов семьи, вызывая эпигенетические изменения в эпителиальных клетках для усиления его проницаемости. Барьерная функция кишечника

нарушается при дисбиозе, что сопровождается проникновением в капилляры стенки, а далее в кровь, эндотоксина – липополисахаридов (ЛПС) клеточной стенки погибших грамотрицательных бактерий. Содержание ЛПС в крови резко возрастает при приеме пищи с большим содержанием жира [6–8].

Особый интерес у ученых вызывает возможность создания антигипертензивных про- и пребиотиков. Однако данные в этой области остаются ограниченными и противоречивыми. Так, получены результаты о связи применения у людей полисахаридной диеты на основе овощей и фруктов с понижением артериального давления, отсутствием развития гипертрофии левого желудочка и, как следствие, снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Несколько исследований на крысах также продемонстрировали положительное влияние приема пробиотиков на основе бактерий рода *Lactobacillus* и пребиотиков на основе черники на подавление развития гипертрофии левого желудочка. Однако, исследования, проведенные на животных, нельзя в полной мере экстраполировать на людей [9].

Кишечная микробиота и метаболические нарушения

Метаболические нарушения (ожирение, дислипидемия, недостаточность массы тела) играют значительную роль в развитии многих неинфекционных заболеваний, приводят к снижению продолжительности жизни и оказывают неблагоприятное воздействие на её качество. В России по итогам 2019 г., было зарегистрировано 2,1 млн пациентов с ожирением, и в настоящее время избыточную массу тела имеют 62% взрослого населения страны. Число людей с ожирением превышает число людей с недостаточностью массы тела почти в 4 раза. Так, по данным ВОЗ в 2016 г. в мире, около 462 млн взрослых страдали от пониженной массы тела [2, 3, 10].

Ученые разных стран проводят исследования микробиоты тучных и стройных людей, и их результаты неоднозначны. Ноу Y.P. и соавт. (2017 г.) обнаружили снижение разнообразия кишечной микробиоты с преобладанием типа *Firmicutes* у людей с ожирением, а у здоровых людей с нормальной массой тела – типа *Bacteroides*. Однако есть и противоположные результаты, сделанные в исследовании Schwartz A. и соавт. (2010 г.), в которых отсутствовали достоверные различия в составе кишечной микробиоты у людей с избыточной и нормальной массой тела [11, 12].

Также имеются свидетельства о влиянии бактерий рода *Bifidobacterium* на развитие ожирения: по выводам Kalliomäki M. и соавт. (2008 г.) у детей с ожирением их количество в кишечнике было

снижено в сравнении с детьми с нормальным весом. Однако, согласно результатам работы Santacruz A. и соавт. (2009 г.) выяснено, что разные виды рода *Bifidobacterium* оказывают разнонаправленное влияние на метаболические процессы в организме, поэтому необходимо устанавливать корреляцию снижения массы тела людей с видом *Bifidobacterium*. Бактероиды и бифидобактерии способствуют укреплению кишечного барьера, снижению проницаемости. Ни бифидобактерии, ни бактериоиды не оказывают провоспалительного действия, не вызывают эндотоксемии [13].

С 2012 г. и по настоящее время учеными разных стран (Бельгии, Швеции, Австрии, Нидерландов, Великобритании, США, Мексики и др.) ведутся исследования муцин-расщепляющих бактерий *Akkermansia muciniphila*, распространенность которых в кишечнике обратно пропорциональна индексу массы тела человека и уровню триглицеридов в плазме крови. В мире на основе *Akkermansia muciniphila* созданы 2 биологически активные добавки к пище в США и Германии, но продолжают более подробные исследования и разработка эффективных пробиотиков для снижения жировой массы. Существуют данные и в работе Kadooka Y. и соавт. (2010 г.), подтверждающие похожий эффект на людей с ожирением при приеме пробиотиков с бактериями рода *Lactobacillus*, который приводит к уменьшению висцеральной жировой массы и индекса массы тела [14–15].

Кишечная микробиота и хронические заболевания дыхательной системы

Заболевания органов дыхания до настоящего времени продолжают занимать лидирующие позиции в общем числе зарегистрированных болезней на планете. По оценкам 2016 г., 10% всех смертей (3,9 миллионов человек) в мире произошло от хронических респираторных заболеваний, в т.ч. 90% случаев (3 миллиона человек) от ХОБЛ. В России же, по статистике Минздрава и Росстата за 2018 г., 25,1%

взрослого населения страдали от болезней органов дыхания, смертность составила лишь 3,3%, причем мужчины умирали в 4 раза чаще женщин [1, 2].

Хронические заболевания респираторного тракта появляются у человека при недостаточности иммунологической защиты внутренней среды организма, длительном изменении микробиоценоза, а также несвоевременном или неадекватном

лечении [16]. Однако до настоящего времени не существует общепринятой теории этиопатогенеза заболеваний.

В исследовании Рыбака Н. А. и соавт. (2014 г.) приводится определенное положение, что основным патогеном при хроническом тонзиллите является *Streptococcus pyogenes*. Соболевой Ю. В. и Фадеевым С. Б. (2013 г.) было изучено видовое разнообразие микробиоты слизистых оболочек верхних дыхательных путей здоровых лиц и больных хроническим тонзиллитом в период ремиссии. Установлено, что на слизистой носа и миндалинах у лиц с тонзиллитом чаще встречались *Staphylococcus spp.* (особенно *S. aureus*, *S. warneri* и *S. haemolyticus*), *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Neisseria spp.*, *Enterococcus spp.* Сходные данные были получены и в исследованиях зарубежных ученых. Однако, более детальное таксономическое исследование, проведенное Jensen A. (2013 г.), выявило, что у детей с хроническим тонзиллитом и/или гипертрофией небных миндалин высевалось 12 основных родов микроорганизмов: *Actinomyces spp.*, *Rothia spp.*, *Streptococcus spp.*, *Gemella spp.*, *Granulicatella spp.*, *Johnsonella spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.* и *Haemophilus spp.* [17, 18].

Нарушения в микробиоценозе кишечника и глотки имеют важное значение при развитии и поддержании хронического воспаления на ее задней стенке. При хроническом фарингите наиболее часто в зеве выявляются следующие этиологически значимые микроорганизмы: β-гемолитические стрептококки группы А, реже стрептококки групп С и G. Однако, при исследовании Снимщиковой И. А. и соавт. (2018 г.) мазков из зева пациентов при хроническом фарингите методом газовой хромато-масс-спектрометрии наблюдалось увеличение общего количественного содержания бактерий, преобладали резидентные представители: *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Entamoeba histolytica*, *Bacteroides fragilis*, *Bacillus cereus*, *Nocardia asteroides*, и транзитные: *Blautia coccoides*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Kingella spp.*, *Campylobacter mucosalis*. Некоторые выделенные микроорганизмы являются частью микробиоты ЖКТ, вызывая разные гастрофагические нарушения. Это согласуется с описанными в литературе данными о том, что в этиопатогенезе хронического фарингита имеют значение хронический гастрит, гастроэзофагиально-рефлюксная болезнь [19, 20].

Обострения хронического бронхита тоже являются примером местного дисбиоза микробиоты дыхательных путей патогенными микроорганизмами. Инициация обострений связана со снижением функций легких, хронической продукцией мокроты, локальной и системной воспалительной реакцией и наличием микроорганизмов *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Эти данные согласуются с результатами исследования Cuthbertson L. и соавт. (2017 г.) микробиоты нижних дыхательных путей здоровых детей и с хроническим бронхитом, в котором у пациентов

было снижено бактериальное разнообразие микрорейзажа, и наблюдалось преобладание следующих микроорганизмов: *Haemophilus spp.*, *Neisseria spp.*, *Streptococcus spp.* и *Moraxella spp.* [21, 22].

За последние несколько лет ученые стали намного чаще интересоваться возможными «осями» связи между кишечником и системными органами. И подробнее изучается «кишечно-легочная ось», которая включает в себя перемещение микроорганизмов из пищеварительного тракта через рефлюкс ротоглотки и далее путем аспирации в легкие. Корреляционное исследование Bisgaard H. и соавт. (2011 г.) продемонстрировало, что низкое разнообразие кишечной микробиоты у детей в возрасте до 1 года было связано с повышенным риском развития бронхиальной астмы в возрасте от 1 до 6 лет. Эта особенность наблюдалась у детей, родившихся от матерей-астматиков и свидетельствует о том, что отсутствие «адекватной» микробной стимуляции в течение 1 года жизни может инициировать наследственный риск астмы. Так, согласно результатам исследований Hilty M. и соавт. (2010 г.) и Fujimura K. E., and Lynch S. V. (2015 г.) при бронхиальной астме у детей в микробиоценозе легких наблюдается бактериологический дисбаланс, что характеризуется появлением определенных доминирующих бактерий. Это *Proteobacteria* и *Firmicutes* (в основном, *Streptococcus*), *Staphylococcus spp.*, *Actinobacteria spp.* и *Haemophilus spp.* В ряде исследований было отмечено, что у людей даже наблюдались отличия в видовом составе микробиоты дыхательных путей при разных фенотипах астмы. Это способствует определению связи между микробным дисбиозом и частотой дебютов, тяжестью астмы, чувствительностью к лекарственным препаратам [23–26].

На настоящий момент появилось немало информации о влиянии кишечного микробиома на тяжесть ХОБЛ. В результате проведения Огородовой Л. М. и соавт. (2014 г.) метагеномного анализа кишечной микробиоты двух групп сравнения: больных ХОБЛ и здоровых респондентов, – была обнаружена взаимосвязь. Микробиота пациентов с ХОБЛ была представлена таксономическим составом микроорганизмов, редко встречающихся или отсутствующих в норме представителей: *Proteobacteria* (особенно *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Eggerthella spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Anaerococcus spp.*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas spp.*), а также более высокой встречаемостью грибов рода *Candida* (*Candida dubliniensis* и *Candida albicans*). Эта особенность объяснима в связи с высоким потенциальным риском развития обострений ХОБЛ, которые подавляются применением стандартной антибиотикотерапии для их купирования. Вероятно, частые курсы антибиотикотерапии могут модифицировать видовой и количественный состав микрорейзажа кишечника. Недавно была проведена серия исследований, которая показала взаимосвязь между особенностями питания человека и риском развития ХОБЛ. Так, у людей отмечалась сильная обратная зависимость между долгосрочным общим потреблением клетчатки (фруктов, овощей) и ХОБЛ. Кроме того, рандомизированное

контролируемое исследование Keranis E. и соавт. (2010 г.) показало, что диета с высоким потреблением клетчатки, вызывала у людей улучшение функций легких. Зарегистрированные положительные эффекты считаются результатом произ-

водства КЦЖК кишечными бактериями. Поэтому разработка целенаправленной диетической или пребиотической коррекции микробиоты станет прогрессивным направлением в лечении ХОБЛ [27–28].

Кишечная микробиота и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта

Заболевания желудочно-кишечного тракта являются актуальной проблемой мирового и российского здравоохранения на протяжении длительного времени. Самыми распространёнными заболеваниями органов пищеварения с 2016 года являются гастрит и дуоденит, болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезни печени. По данным Минздрава России за 2018 г., 7% населения страны страдали от болезней органов пищеварения, а жертвами болезней органов пищеварения в 2018 г. стали около 100 тыс. человек (причем чаще умирали женщины) [1, 29].

В последнее время наблюдается большой интерес ученых к исследованию микрoэкологического пейзажа толстой кишки у людей с хроническими заболеваниями верхних отделов ЖКТ, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Ведь применение фармакологических лекарственных препаратов для лечения гастродуоденальной патологии могут оказывать патогенное действие на микробиоту кишечника. Однако, исследований, изучающих и объясняющих влияние кишечной микробиоты на течение заболеваний гастродуоденальной зоны, не достаточно, и они имеют лишь бактериологический подход [30].

Анализируя результаты научных исследований, выявили, что наиболее распространенной гастродуоденальной патологией с детского возраста является хронический гастродуоденит. По данным Римарчук Г. В. (2003 г.), изменения кишечной микробиоты встречаются у 100% пациентов при этом заболевании в фазе обострения [8]. При этом, выраженность дисбиоза негативно влияет на течение основного заболевания, а также на полноту процессов восстановления в стадии ремиссии. Дисбиотические нарушения кишечника являются стойкими и могут длительно сохраняться после клинического выздоровления пациента [31].

Леонтьевой И. И. и соавт. (2011 г.) было проведено комплексное исследование больных хроническим гастритом и гастродуоденитом в возрасте от 20 до 40 лет. При микробиологическом исследовании

кишечной биоты у пациентов с хроническим гастритом в период обострения были выявлены минимальные изменения в микробиоценозе: у 67% – дисбактериоз I степени, у 15,5% – II степени и лишь у 17,5% – III степени. У пациентов с хроническим гастродуоденитом в кишечной микропейзаже отмечались более значительные нарушения. У 82% обследованных выявлены в кишечнике дисбиотические нарушения III степени с преобладанием грибов рода *Candida* и микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* Результаты обследования Гуровой М. М. и соавт. (2014 г.) детей с хроническим гастродуоденитом в стадиях обострения и ремиссии подтверждают вышеприведенные выводы. При исследовании оценивали состояние кишечной микробиоты детей стандартным культуральным методом и методом масс-спектрометрии по видоспецифичным жирным кислотам. Так, в стадии обострения наблюдались следующие нарушения микробиоценоза: снижение количества облигатных (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *E. coli*, *Eubacterium moniliforme*, *E. nodatum*, *E. sabureum*) и повышение условно-патогенных микроорганизмов (*Clostridium histolyticum*, *Cl. propionicum*, *Cl. ramosum*, *Actinomyces*). В стадии ремиссии отмеченные изменения сохранялись, кроме того повышалось количество *Streptococcus spp.* и грибов *Candida albicans*.

Анализ результатов микробиологического исследования фекалий больных с хронической язвенной болезнью желудка и 12-типерстной кишки, проведенном Захаровой В. В. и соавт. (2017 г.), выявил дисбиотические изменения: снижение количества микроорганизмов *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *E. coli* с типичными свойствами и повышение количества условно-патогенных бактерий *Clostridium spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus aureus* и иммунологические изменения на системном уровне [31, 32].

Существует целый ряд исследований российских и зарубежных учёных, в которых установлено, что с целью профилактики и лечения микрoэкологических нарушений у больных с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны успешно применялись пробиотики [33].

Заключение

Обобщая имеющиеся данные можно сделать вывод, что несмотря на многочисленные и разнонаправленные исследования о выяснении непосредственной роли кишечного микробиома в развитии соматических патологий, остается немало противоречивых данных. Есть все основания полагать, что в ходе крупных межнациональных проектов изучения микробиома, виroma и патобиома человека будут более детально выяснены особенности

взаимодействия микроорганизмов с клетками макроорганизма, их влияния на генотип человека, взаимосвязь компонентов пищевого рациона и микробного разнообразия в кишечнике, а также открыты молекулярные биомаркеры заболеваний. И станет возможна разработка конкретных оральных про- и пребиотиков, что позволит персонализировать терапевтический подход к лечению хронических патологий.

Литература | References

- World Health Organization. Newsletters. Top 10 causes of death in the world 2020. Geneva. 2020, 2P. (in Russ.)
Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетени. 10 ведущих причин смерти в мире 2020 г. Женева. 2020; 2 с.
- World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable developm. Geneva. 2018; 100 P.
- Health care in Russia. 2019: Statistical compendium. Moscow: Rosstat Publ., 2019, 170 p. (In Russ.)
Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник. М.: Росстат. 2019; 170 с.
- Drapkina O. M., Shirobokikh O. E. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):567–574. (In Russ.) doi:10.20996/1819–6446–2018–14–4–567–574
Драпкина О. М., Широбокых О. Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(4):567–574.
- Li J., Zhao F., Wang Y., et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017; 5(1):14.
- Qi Y., Kim S., Richards E. M., et al. Gut Microbiota: Potential for a Unifying Hypothesis for Prevention and Treatment of Hypertension. *Circ Res*. 2017; 120(11):1724–6.
- Marques F. Z., Mackay C. R., Kaye D. M. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15(1): 20–32.
- Juraschek S. P., Bower J. K., Selvin E., et al. Plasma lactate and incident hypertension in the atherosclerosis risk in communities study. *Am. J. Hypertens*. 2015; 28: 216–24.
- Gómez-Guzmán M., Toral M., Romero M., et al. Antihypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol Nutr Food Res*. 2015; (59):2326–36.
- Bhaskaran K., dos-Santos-Silva I., Leon D. A., et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. *Lancet*. 2018; 6(12): 944–953.
- Hou Y. P., He Q. Q., Ouyang H. M., et al. Human gut microbiota associated with obesity in Chinese children and adolescents. *Biomed Res Int*. 2017; 7585989.
- Schwartz A., Taras D., Schafer K., et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(1): 190–5.
- Novikova E. A., Bairova T. A. Obesity: Ethnic and Regional Differences in the Diet and Gut Microbiota (Review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(1):19–25. (In Russ.) doi:10.29413/ABS.2019–4.1.3
Новикова Е. А., Баирова Т. А. Питание и кишечная микробиота при ожирении: региональные и этнические аспекты (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1):19–25. doi:10.29413/ABS.2019–4.1.3
- Depommier C., Everard A., Druart C., et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019; 25(7): 1096–1103.
- Tang W. H., Kitai T., Hazen S. L., et al. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183–1196. doi:10.1161/CIRCRESA-HA.117.309715
- Ryazantsev S. V., Krivopalov A. A., Eremin S. A. Features of nonspecific prevention and treatment of patients with exacerbation of chronic tonsillitis. *RMJ*. 2017. № 23. P. 1688–1694. (In Russ.)
Рязанцев С. В., Кривопалов А. А., Еремин С. А. Особенности неспецифической профилактики и лечения пациентов с обострением хронического тонзиллита. *РМЖ*. 2017; 23:1688–1694.
- Rybak N. A., Cyrkunov V. M., Rybak R. F. [Microbiocenosis of the palatine tonsils in chronic tonsillitis]. *Healthcare*. 2014;12: 2–7. (In Russ.)
Рыбак Н. А., Цыркунов В. М., Рыбак Р. Ф. Микробиоценоз небных миндалин при хроническом тонзиллите. *Здравоохранение*. 2014;12:2–7.
- Jensen A., H. Fago-Olsen, C. H. Sorensen Molecular Mapping to Species Level of the Tonsillar Crypt Microbiota Associated with Health and Recurrent Tonsillitis. *PLoS One*. 2013; 8(2):e56418.
- Gostroy A. V., Simonova A. V., Mikhailova N. A., et al. Chronic pharyngitis: etiology, pathogenesis, treatment. New approaches to the estimation of etiopathogenesis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):32–43. (in Russ.) doi:10.20514/2226–6704–2019–9–1–32–43
Гострый А. В., Симонова А. В., Михайлова Н. А. и соавт. Хронический фарингит: этиология, патогенез, лечение. новые подходы к оценке этиопатогенеза. *Архивъ внутренней медицины*. 2019; 9(1):32–43.
- Snimshhikova I. A., Agafonov B. V., Gostroy A. V. Clinical and diagnostic significance of the method of mass spectrometry of microbial markers in the recurrent course of chronic pharyngitis. *Attending doctor*. 2018;(7): 58–62. (In Russ.)
Снимщикова И. А., Агафонов Б. В., Гострый А. В. Клинико-диагностическое значение метода масс-спектрометрии микробных маркеров при рецидивирующем течении хронического фарингита. *Лечащий врач*. 2018; 7: 58–62.
- Bagdonas E., Raudoniute J., Bruzauskaite I., et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J. Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;(10):995–1013.
- Cuthbertson L., Craven V., Bingle L., et al. The impact of persistent bacterial bronchitis on the pulmonary microbiome of children. *PLoS One*. 2017; 12(12): e0190075.
- Sokolowska M., Frei R., Lunjani N., et al. Microbiome and asthma. *Asthma Res Pract*. 2018;(4):1.
- Carr T. F., Alkatib R., Kraft M. Microbiome in Mechanisms of Asthma. *Clin Chest Med*. 2019;40(1): 87–96.
- Goleva E., Jackson L. P., Harris J. K., et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;(188): 1193–1201.
- Turturice B. A., McGee H. S., Oliver B., et al. Atopic asthmatic immune phenotypes associated with airway microbiota and airway obstruction. *PLoS One*. 2017;12(10): e0184566.
- Szmidt M. K., Kaluza J., Harris H. R., et al. Long-term dietary fiber intake and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study of women. *Eur J Nutr*. 2019; 59(5): 1869–1879.
- Vaughan A., Frazer Z. A., Hansbro P. M., et al. COPD and the gut-lung axis: the therapeutic potential of fibre. *J Thorac Dis*. 2019; 11(17): 2173–2180.
- Baranovsky A. Yu., Belyaev A. M., Kondrashina E. A. Morbidity and Mortality Rates from Digestive Diseases in the RF Northwestern Federal District (NWFD) and Measures to Reduce Them. *Russian Journal*

of *Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):36–46. (In Russ.) doi:10.22416/1382–4376–2019–29–1–36–46

Барановский А. Ю., Беляев А. М., Кондрашина Э. А. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29(1): 36–46.

30. Li S., Huang X. L., Sui J. Z., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur. J. Pediatr*. 2014; 173(2): 153–161.

31. Kazimirova A. A., Volosnikov D. K., Bahareva L. I., et al. Microbiocenosis of the stomach in chronic gastritis in children. *Journal. microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2007;(2): 71–77. (In Russ.)

Казиминова А. А., Волосников Д. К., Бахарева Л. И. и соавт. Микробиоценоз желудка при хроническом

гастрите у детей. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2007; 2:71–77.

32. Zaharova V.V., Karzakova L. M. The correction of microbiocenosis in patients with ulcerous disease of the bulb of the duodenum associated with *helicobacter pylori* infection. *Acta medica Eurasica*. 2017; 2: 6–12. (In Russ.)

Захарова В. В., Карзакова Л. М. Коррекция микробиоценоза у больных язвенной болезнью луковицы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с инфекцией *H. Pylori*. *Клиническая и профилактическая медицина*. 2017; 2: 6–12.

33. Nalyotov A. V. The dysbiotic changes in the intestine and the effectiveness of their correction in patients with chronic gastroduodenal pathology. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2015;(1):48–53. (In Russ.)

Налётов А. В. Дисбиотические изменения кишечника и эффективность их коррекции у пациентов с хронической гастродуоденальной патологией. *Курский научно-практический вестник*. 2015; 1:48–53.