



## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ОТ ЧЕЛОВЕКООБРАЗНОГО ПРИМАТА ДО ЧЕЛОВЕКА

Иванов С. В.<sup>1</sup>, Успенский Ю. П.<sup>1,2</sup>, Фоминых Ю. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

## METABOLIC SYNDROME: FROM ANTHROPOID PRIMATE TO HUMAN

Ivanov S. V.<sup>1</sup>, Uspenskiy Yu. P.<sup>1,2</sup>, Fominikh Yu. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

**Иванов Сергей Витальевич** — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

**Успенский Юрий Павлович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана

**Фоминых Юлия Александровна** — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

**Иванов Сергей Витальевич**

Ivanov Sergey V.  
ivanov.sv@mail.ru

### Резюме

Развитие цивилизации и технического прогресса, особенно среди жителей развитых стран, привело к формированию особого образа жизни, включающего в себя снижение физической активности, систематическую подверженность стрессам социального характера, изменение характера питания в виде увеличения в рационе доли легкоусвояемых углеводов и жиров, повышающего калорийность питания, и тотальное использование антибактериальных препаратов, выходящее за пределы медицинской практики — например, в пищевой промышленности и животноводстве.

Частое сочетание у пациентов артериальной гипертензии, нарушений липидного обмена, сахарного диабета и ожирения привело к введению G. Reaven в 1988 г. термина «синдром X», или «метаболический синдром», который в настоящее время экспертами Всемирной организации здравоохранения расценивается как пандемия современности, имеющая к тому же тенденцию омоложения популяции риска. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность метаболического синдрома среди населения варьирует от 10 до 84% в зависимости от возраста, пола, этноса и используемых диагностических критериев данного заболевания. Сама концепция метаболического синдрома имеет в первую очередь клиническое значение и обусловлена высоким кардиоваскулярным риском, которому подвергаются пациенты, имеющие данное заболевание.

В статье рассмотрены основные патофизиологические и клинические компоненты метаболического синдрома, представлены особенности биологических моделей, используемых для изучения данного заболевания, и результаты проведенных в последние годы экспериментальных исследований, доказывающих существенную роль состояния микробиоты кишечника в развитии метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, биологическая модель, примат, микробиота, желудочно-кишечный тракт  
Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 135–140

### Summary

The development of civilization and technological progress (especially among the inhabitants of developed countries), led to the formation of a special way of life, including a physical activity reduction, usual social stresses, a change in the nutrition (an increase in the proportion of carbohydrates and fats), the total using of antibacterial drugs.

The frequent combination of hypertension, lipid metabolism, diabetes mellitus and obesity in patients led to the introduction by G. Reaven by the term “syndrome X”, or “metabolic syndrome” in 1988. Experts of the World Health Organization named this syndrome “pandemic of modern times”. This disease also has a tendency to rejuvenate the population of risk. According to epidemiological studies, the prevalence of the metabolic syndrome among the population varies from 10 to 84%, depending on the age, sex, nationality and the diagnostic criteria used. The metabolic syndrome has a clinical importance due to the high cardiovascular patients’ risk.

The article considers the main pathophysiological and clinical components of the metabolic syndrome, presents the features of the biological models used to study this disease, and the results of experimental studies conducted in recent years that prove the essential role of the state of the intestinal microbiota in the development of the metabolic syndrome.

**Key words:** metabolic syndrome, biological model, primate, microbiota, gastrointestinal tract

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 143 (7): 135–140

Одним из ключевых последствий развития цивилизации и технического прогресса, затрагивающим жителей развитых стран, является формирование особого образа жизни жителя мегаполиса – снижение физической активности, систематическая подверженность стрессам социального характера, изменение характера питания в виде увеличения в рационе доли легкоусвояемых углеводов и жиров, повышающее калорийность питания, и тотальное использование антибактериальных препаратов, выходящее за пределы медицинской практики – например, в пищевой промышленности и животноводстве.

Изменение образа жизни населения привело к развитию «болезней цивилизации», из которых артериальная гипертензия, нарушение липидного обмена, сахарный диабет и ожирение являются одними из ключевых. Еще с 80-х годов прошлого века клиницисты обращали внимание на закономерное сочетание данной патологии у пациентов, что привело к введению G. Reaven в 1988 г. термина «синдром X», или «метаболический синдром» (МС) [1], критерии которого были установлены в 2001 г. в рекомендациях Национального института здоровья США [2].

Необходимость выделения концепции МС имеет в первую очередь клиническое значение и была обусловлена тем, что когорта пациентов, имеющих данный синдром, относится к популяции с высоким кардиоваскулярным риском. Соответственно, у данной категории пациентов достаточно высокой является эффективность профилактических мероприятий, таких как модификация образа жизни, характера питания, медикаментозная профилактика и др. Немаловажным обстоятельством является и тот факт, что данный синдром является в некотором смысле «переходным» патологическим состоянием, т.е. может либо редуцироваться полностью или частично, либо перейти в более серьезную патологию – сахарный диабет 2 типа и атеросклероз, которые являются ключевыми факторами риска сосудистых катастроф и приводят к увеличению смертности в популяции [2, 3, 4]. По данным мета-анализа 37 проспективных исследований, МС был достоверно связан с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и смерти – данные исходы наблюдались в 2 раза чаще, чем у пациентов без МС [5, 6].

При этом МС не является самостоятельной нозологической единицей. В МКБ-10 диагноз «метаболический синдром» отсутствует, а рубрицированы только эссенциальная артериальная гипертензия (код I 10) и ожирение – код (E 66.9). В диагнозе может быть и двойная кодировка (I 10 и E 66.9), а в диагностических заключениях описываются все составляющие данного синдрома [7].

Не только медицинское, но и социальное значение проблемы МС подтверждается тем, что экспертами ВОЗ ситуация по распространенности данного синдрома расценивается как пандемия современности [8], к тому же с очевидным трендом омоложения популяции риска [9]. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность МС среди населения варьирует от 10 до 84 % в зависимости от возраста, пола, этноса и используемых диагностических критериев МС [10].

Согласно современным представлениям, МС – это комплекс обменных, гормональных и клинических патологических изменений [11, 12], включающий в себя абдоминальное / висцеральное ожирение; инсулинорезистентность / компенсаторную гиперинсулинемию; гипергликемию (нарушение толерантности к глюкозе и / или высокую гипергликемию натощак вплоть до развития сахарного диабета 2 типа); атерогенную дислипидемию (повышение в крови уровня триглицеридов и липопротеидов низкой и очень низкой плотности при снижении холестерина липопротеидов высокой плотности); артериальную гипертензию; нарушение системы гемостаза (гиперкоагуляцию за счет увеличения концентрации фибриногена и снижения фибринолитической активности крови); гиперурикемию / подагру; хроническое субклиническое воспаление (увеличение уровня С-реактивного белка и других провоспалительных цитокинов). В настоящее время большинство Российских экспертов при диагностике МС предлагают использовать критерии, принятые Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) в 2007 году и уточненные в 2009 году, согласно которым основным критерием МС является абдоминальное ожирение (окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин), а дополнительными критериями – артериальная гипертензия, повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе. Наличие у пациента абдоминального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС [13].

Каждое из заболеваний, входящих в понятие МС, может быть рассмотрено и по-отдельности, и в контексте мультидисциплинарного подхода.

Ключевой компонент МС – ожирение – является одним из самых распространенных в мире хронических заболеваний не только среди взрослых, но и среди детей и подростков. Согласно определению ВОЗ, ожирением считается «ненормальным или чрезмерным скоплением жира, которое может

негативно повлиять на здоровье» [14]. К 2012 г. абсолютная численность пациентов с этой патологией в мире составляла уже около 1,7 миллиарда человек, при этом среди стран по распространенности данной проблемы лидировали США, где 34% населения имели избыточную массу тела, а 27% – ожирение [15, 16, 17].

Основной патогенетической причиной избыточной массы тела и ожирения является нарушение баланса между потребляемыми и расходуемыми калориями. Именно потребление высококалорийных продуктов с повышенным содержанием легкоусвояемых углеводов и жиров, характерное для жителей развитых стран, привело к массовой распространенности данной проблемы среди населения. С другой стороны, гипокинезия, охватывающая большинство сфер жизни современного человека, создает вторую по значимости патогенетическую причину развития ожирения [15, 18, 19].

По данным американских исследователей, ожирение может быть причиной развития сахарного диабета 2 типа в 57% случаев, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – в 17% наблюдений. Ожирение 1-й степени увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа в 3 раза, 2-й степени – в 5 раз и 3-й степени – в 10 раз [20, 15].

Говоря об избыточной массе тела и ожирении в контексте МС, следует акцентировать внимание на том, что особо неблагоприятным является центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Частое сочетание именно висцерального типа ожирения с нарушениями углеводного обмена, липидного обмена и артериальной гипертензией, а также наличие тесной патогенетической связи между ними и послужило основанием для выделения абдоминального ожирения как основного патофизиологического компонента МС [21, 22].

Ожирение может выступать в качестве как независимого фактора риска, так и отягощающего аспекта, существенно ухудшающего течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. При этом риск кардиоваскулярной и общей смертности может возрастать, даже если масса тела находится на уровне верхней границы нормы. Так, по результатам исследования здоровья медицинских сестер, опубликованным еще в 1986 году, у женщин с индексом массы тела (ИМТ) в пределах верхних границ нормы (от 23,0 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>) риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) оказался вдвое выше, чем у коллег с ИМТ менее 21 кг/м<sup>2</sup> [23]. Но вместе с тем, результаты исследований, проведенных в последние годы, привели к появлению среди исследователей дискуссии о том, целесообразно ли считать ли абдоминальное ожирение первым и основным компонентом МС, в том числе поскольку использование в качестве основного критерия синдрома только абдоминального ожирения приводит к недоучету большого числа пациентов группы высокого риска [7, 5, 24, 25].

Вторым ключевым компонентом МС, тесно связанным с ожирением, является инсулинорезистентность – снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, которое приводит к последующему увеличению массы тела.

Инсулинорезистентность при абдоминальном ожирении формируется в инсулинозависимых органах – мышечной ткани, жировой ткани и в гепатоцитах. Инсулинорезистентность мышечной ткани выражается в снижении поступления глюкозы в миоциты, жировой ткани – в отсутствии антилиполитического действия инсулина и накоплении свободных жирных кислот, а инсулинорезистентность гепатоцитов проявляется снижением синтеза гликогена и активацией гликогенолиза [26]. Данный компонент МС в той или иной степени регистрируется практически у 90% пациентов с повышенным ИМТ в случае абдоминального ожирения. Инсулинорезистентность может иметь различную степень выраженности, причем, помимо патологии потребления инсулиновых рецепторов, развивается снижение чувствительности инсулиновых рецепторов к инсулину в том числе и в инсулинозависимых тканях – мышцах, печени и жировой ткани. Инсулинорезистентность сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией, симпатикотонией и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая, в свою очередь, обуславливает развитие другого компонента МС – артериальной гипертензии [5].

Развитие артериальной гипертензии обусловлено автономной дисфункцией симпатической части вегетативной нервной системы, активацией гипоталамо-питуитарно-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также дисфункцией эндотелия. Рассматривая артериальную гипертензию в контексте компонента МС, следует отметить, что в этом случае основное патогенетическое значение принадлежит дисфункции эндотелия и ремоделированию артерий, в результате чего повышается пульсовое и артериальное давление, что усиливает гипертрофию левого желудочка. Компоненты МС – инсулинорезистентность и гиперинсулинемия – активизируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и способствуют развитию не только артериальной гипертензии, но атеросклероза и застойной сердечной недостаточности впоследствии [27].

Широкая распространенность проблемы МС является причиной интенсивного изучения данной проблемы с целью поиска эффективных методов профилактики и медикаментозного воздействия на МС. Экспериментальные исследования в этой области потребовали использования адекватных биологических моделей, которые позволили бы экстраполировать полученные результаты научных исследований на человеческую популяцию.

Для изучения различных патофизиологических аспектов ожирения в международной практике используются различные модели, включающие собак, свиней, хомяков, крыс, мышей и приматов, таких как макаки и бабуины [28, 29].

Ожирение может быть экспериментально индуцировано у этих видов с использованием диет с высоким содержанием жиров или «насильственного» кормления, либо с помощью генетической модификации [28, 30]. Важным моментом является тот факт, что у приматов, живущих в неволе, особенно у макак-резус и макак-крабоедов, ожирение возникает в том числе и спонтанно, что делает эти виды

подходящими моделями для экспериментальных исследований в области изучения МС и ожирения с последующей экстраполяцией полученных результатов на человека.

Нарушение толерантности к глюкозе, спонтанно возникший сахарный диабет 2 типа достаточно часто встречается у приматов в среднем возрасте и наиболее тщательно изучен у макак-резус и макак-крабоедов. Нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет также описаны у шимпанзе, павианов и многих других видов приматов. Приматы, страдающие сахарным диабетом, используются в биомедицинских исследованиях для изучения эффективности новых препаратов, эффектов трансплантации островковых клеток поджелудочной железы, а также для изучения осложнений сахарного диабета [31].

В одном из исследований, посвященных данной проблеме и проведенных в США, было изучена связь между окружностью талии и массы тела с показателями метаболической, сердечно-сосудистой и печеночной дисфункции у шимпанзе [32]. По результатам данного исследования, окружность талии положительно коррелировала с систолическим и диастолическим артериальным давлением, уровнем глюкозы, резистентностью к инсулину у шимпанзе обоих полов, а масса тела коррелировала с систолическим и диастолическим артериальным давлением у самок шимпанзе и с уровнем триглицеридов у самцов шимпанзе. Авторы установили, что окружность талии в большей степени связана с метаболическими факторами риска, нежели масса тела, особенно у самок шимпанзе [31]. Но если рассматривать сердечно-сосудистые заболевания у приматов, то следует отметить, что они распространены среди шимпанзе, но, в отличие от человеческой популяции, проявляются в виде внезапной остановки сердца или прогрессирующей сердечной недостаточности. При этом основная причина кардиальной патологии у человека и шимпанзе в корне различается. Данные гистопатологических исследований пораженного сердца шимпанзе и анализ литературы демонстрируют, что внезапная смерть у шимпанзе (а также у горилл и орангутанов) обычно ассоциируется с диффузным интерстициальным фиброзом миокарда неизвестной этиологии, в то время как у человека большинство сердечных заболеваний, как известно, связано с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Типичный инфаркт миокарда у человека, вызванный тромбозом коронарной артерии, у этих видов обезьян встречается редко, несмотря на «человекоподобные» профили липидов крови, потенциально связанные с высоким коронарным риском. Напротив, «сердечные приступы» у шимпанзе, вероятно, связаны с аритмиями, вызванными вышеупомянутым миокардиальным фиброзом [33].

Таким образом, наблюдается множество параллелей между развитием ассоциированной с МС патологией у человека и приматов. Но при этом исследователи ставят вопрос о том, почему у приматов не развивается типичных поражений сердца атеросклеротической природы, а у человека, напротив, не развивается фиброз сердца, характерный

для приматов. Ответ на данный вопрос, возможно, находится на гистологическом уровне и требует дальнейших исследований [33]. Таким образом, хотя биологические модели в виде приматов в определенной степени могут рассматриваться как адекватные в отношении МС, но отдаленные исходы с помощью данных моделей не могут быть изучены в полной мере.

Мультидисциплинарный подход, затрагивающий как патогенез, так и проявления и последствия МС, в последние годы все больше изучается с позиции вовлечения органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Причина данной тенденции заключается в том, что болезни органов пищеварения, имея общие с МС патогенетические детерминанты, могут являться как ранними клиническими маркерами инсулинорезистентности, так и сочетаться с манифестными формами синдрома, а также и нивелировать некоторые проявления МС [7]. Наиболее часто встречающиеся гастроэнтерологические заболевания у больных МС – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени и заболевания билиарного тракта, заболевания кишечника, язвенная болезнь и хронический гастродуоденит. По данным российских исследователей, у пациентов с МС изменения пищевода выявлялись в 72 % случаев, заболевания печени и билиарного тракта – в 64 %, заболевания толстой кишки – в 74 %, патологические изменения желудка и двенадцатиперстной кишки – в 66 % наблюдений, при достаточно редком участии хеликобактера, в качестве разрешающего фактора развития язвы [34].

Помимо рассмотрения сочетания гастроэнтерологических заболеваний с МС, все большее внимание в последние годы уделяется роли микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе МС. Так, в качестве одной из ключевых причин мировой «эпидемии» МС в последние десятилетия многие исследователи рассматривают широкое использование антибактериальных препаратов, которые в той или иной степени оказали влияние на качественный и количественный состав микробиоты кишечника в масштабах населения планеты [35, 36].

Последние данные, полученные в основном в результате исследований на биологических моделях, демонстрируют, что кишечная микробиота влияет на поступление питательных веществ и энергообмен в организме. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют в пользу того, что метаболическая активность кишечной микробиоты облегчает извлечение энергии из полученных пищевых веществ и способствует сохранению энергетических запасов в жировой ткани хозяина для последующего использования. Было обнаружено, что состав микробиоты ЖКТ отличается у имеющих ожирение и не имеющих ожирение индивидуумов, и эта закономерность характерна как для животных – биологических моделей, так и для людей [37]. Хроматографическое исследование кала у пациентов с МС позволило выявить изменения как качественных, так и количественных характеристик функциональной активности микробиоты кишечника, причем степень выраженности изменений микробиоты

коррелировала с показателем ИМТ. У пациентов с избыточной массой тела было отмечено снижение общей метаболической активности облигатных микроорганизмов. При этом, в случае наличия ожирения 2-й степени повышалась активность аэробных популяций микроорганизмов (преимущественно факультативных и остаточных штаммов), а при сочетании МС с ожирением 3-й степени наблюдались наиболее существенные изменения в копрологическом профиле короткоцепочечных жирных кислот, с активизацией протеолитических микроорганизмов [38].

В последние годы исследователи получают все больше данных о том, что именно кишечная микробиота вносит существенный вклад в развитие метаболических нарушений и ожирения при МС, модулируя каскадные ферментативные реакции макроорганизма, взаимодействуя с рецепторами непосредственно и/или при помощи собственных метаболитов и сигнальных молекул. Многими специалистами микробиота кишечника рассматривается в прямой связи с развитием ожирения, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и неалкогольного стеатогепатита [39, 40, 41].

При этом следует отметить, что с недавнего времени внимание ученых уделяется не только предсуществующим изменениям микробиоты кишечника, ассоциированным с МС, но и возможностям коррекции метаболических нарушений путем влияния на состав микрофлоры ЖКТ, хотя такие исследования по большей части пока являются экспериментальными с использованием животных. Так, в одном из подобных исследований было

продемонстрировано, что модификация кишечной микрофлоры у беременных тучных крыс с помощью пребиотиков позволила снизить потребление энергии, уменьшила набор веса у плода и предупредить развитие ожирения у потомства [42]. Связь особенностей композиции микроботы кишечника с развитием ожирения, также подтвердилась результатами экспериментов с трансплантацией худым мышам фекалий от тучных мышей [43, 44].

Аналогичный эффект был обнаружен при введении кишечной микробиоты от здоровых худощавых доноров лицам с МС, в результате чего у последних отмечалось временное повышение чувствительности к инсулину [45].

Исследования, направленные на изучение роли микробиоты кишечника в патогенезе МС, в ближайшем будущем, потенциально могут привести к появлению принципиально новых методов коррекции метаболических нарушений путем целенаправленного и избирательного воздействия на микробиоту кишечника пациентов с МС, причем как в отношении лечебных, так и профилактических мероприятий в популяции риска.

Таким образом, МС является мультидисциплинарной проблемой, находящейся на сфере пересечения интересов в первую очередь кардиологов, эндокринологов и гастроэнтерологов, и требует консолидированного подхода специалистов различного профиля. Большой интерес представляют интервенционные экспериментальные исследования в области изучения изменений микробиоты кишечника и ее влияния на течение и исходы МС и ассоциированных с ним заболеваний.

## Литература

1. *Reaven G.M.* Banting Lecture 1988. Role of Insulin Resistance in Human // *Diabetes*. 1988. Vol. 37. P. 1595–1607.
2. *Сяоян Чу, Киргизова О. Ю.* Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2016. № 5. С. 187–195.
3. *Фурсов А. Н., Потехин Н. П., Чернов С. А., Мычка В. Б., Чернавский С. В.* Метаболический синдром: взгляд на проблему и подходы к лечению // *Военно-медицинский журнал*. 2008. № 9. С. 39–43.
4. *Танашиян М. М., Лагода О. В., Антонова К. В.* Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012. № 11. С. 21–26.
5. *Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Отт А. В.* Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы // *Российский кардиологический журнал*. 2014. № 3. С. 63–71.
6. *Moebs S, Stang A.* The metabolic syndrome – a controversial diagnostic concept // *Herz*. 2007. Vol. 7. P. 529–540.
7. *Смирнова Л. Е., Виноградов В. Ф., Смирнов А. В., Ковтунова Н. П., Качалова А. С.* Современные представления о метаболическом синдроме с позиции кардиолога и гастроэнтеролога // *Тверской медицинский журнал*. 2014. № 2. С. 14–24.
8. *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. 9. P. 693–702.
9. *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. P. 1–43.
10. *Kaur J.* A comprehensive review on metabolic syndrome // *Cardiol. Res. Pract.* 2014. ID943162. P. 1–21.
11. *Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.* The metabolic syndrome // *Lancet*. 2005. Vol. 365. P. 1415–1428.
12. *Захаренко С. М., Фоминых Ю. А., Мехтиев С. Н.* Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром // *Эффективная фармакотерапия*. 2011. № 3. С. 14–20.
13. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома второй пересмотр // *Практическая медицина*. 2010. № 5. С. 81–101.
14. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation.* World Health Organization, Geneva: WHO Technical Report Series 894, 2000. P. 252.
15. *Разина А. О., Ачкасов Е. Е., Руненко С. Д.* Ожирение: современный взгляд на проблему // *Ожирение и метаболизм*. 2016. № 1. С. 3–8.
16. *James W.* The epidemiology of obesity: the size of the problem // *J. Intern. Med.* 2008. Vol. 4. P. 336–352.
17. *Rigby N, James P.* Obesity campaign view of diabetes prevention // *Diabetes Voice*. 2003. Vol. 48. P. 20–23.
18. *Гинзбург М. М.* Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение. М.: Эксмо; 2009

19. Fock K, Khoo J. Diet and exercise in management of obesity and overweight // J. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 28. P. 59–63.
20. Bessesen D, Kushner R. Evaluation and Management Of Obesity. Philadelphia: Hanley and Belfus, 2002.
21. Caro J. F. Insulin resistance in obese and nonobese men. JCEM. 1991. Vol. 4. P. 691–695.
22. Bastien M., Poirier P., Lemieux I. et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease // Prog. Cardiovasc. Dis. 2014. Vol. 4. P. 369–381.
23. Borkan G. A., Sparrow D., Wisniewski C., Vokonas P. S. Body weight and coronary disease risk: patterns of risk factor change associated with long-term weigh change. The normative ageing study // Am.J. Epidemiol. 1986. Vol. 124. P. 410–419.
24. Boban M, Persic V, Jovanovic Z, et al. Obesity dilemma in the global burden of cardiovascular diseases // Int. J. Clin. Pract. 2014. Vol. 2. P. 173–179.
25. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure // Prog. Cardiovasc. Dis. 2014. Vol. 4. P. 409–414.
26. Шилов А., Осия А., Еремина И., Черепанова Е. Инсулинорезистентность, нарушения толерантности к глюкозе и их коррекция у пациентов с метаболическим синдромом // Врач. 2011. № 2. С. 16–20.
27. Гургенян С. В., Ватинян С. Х., Зелвеян П. А. Патфизиологические аспекты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме // Терапевтический архив. 2014. № 8. С. 128–132.
28. Bauer S. A., Arndt T. P., Leslie K. E. et al. Obesity in Rhesus and Cynomolgus Macaques: A Comparative Review of the Condition and Its Implications for Research // Comp. Med. 2011. Vol. 6. P. 514–526.
29. Speakman J., Hambly C., Mitchel S., Krol E. The contribution of animal models to the study of obesity // Lab. Anim. 2008. Vol. 42. P. 413–432.
30. West D. B., York B. Dietary fat, genetic predisposition, and obesity: lessons from animal models // Am.J. Clin. Nutr. 1998. Vol. 67. P. 505S–512S.
31. Hansen B. C. Investigation and Treatment of Type 2 Diabetes in Nonhuman Primates // Methods Mol. Biol. 2012. Vol. 933. P. 177–185.
32. Andrade M. C.R., Higgins P. B., Mattern V.L. et al. Morphometric Variables Related to Metabolic Profile in Captive Chimpanzees (Pan troglodytes) // Comp. Med. 2011. Vol. 5. P. 457–461.
33. Varki N., Anderson D., Herndon J. G. et al. Heart disease is common in humans and chimpanzees, but is caused by different pathological processes // Evol. Appl. 2009. Vol. 1. P. 101–112.
34. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Егорова Е. Г. Метаболический синдром у пациентов с заболеваниями органов пищеварения // Терапевтический архив. 2007. № 10. С. 9–13.
35. Blaser M. J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome // Science. 2016. Vol. 352. P. 544–545.
36. Блейзер Мартин. Жизнь после антибиотиков: чем нам грозит устойчивость бактерий к антибиотикам и нарушение микрофлоры / пер. с англ. А.В. Захарова. М.: Э, 2016. 234 с.
37. Dibaise J. K., Zhang H., Crowell M. D. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity // Mayo Clin. Proc. 2008. Vol. 4. P. 460–469.
38. Курмангулов А. А., Дороднева Е. Ф., Исакова Д. Н. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме // Ожирение и метаболизм. 2016. № 1. С. 16–19.
39. Борщев Ю. Ю., Ермоленко Е. И. Метаболический синдром и микробиология кишечника // Трансляционная медицина. 2014. № 1. С. 19–28.
40. Kovatcheva-Datchary P.I., Arora T. Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2013. Vol. 1. P. 59–72.
41. Everard A. I., Cani P. D. Diabetes, obesity and gut microbiota // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2013. Vol. 1. P. 73–83.
42. Paul H. A., Bomhof M. R., Vogel H. J., Reimera R. A. Diet-induced changes in maternal gut microbiota and metabolomic profiles influence programming of offspring obesity risk in rats // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. P. 1–14.
43. Turnbaugh P. J., et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome // Cell Host Microbe. 2008. Vol. 3. P. 213–223.
44. Turnbaugh P. J., et al. Marked alterations in the distal gut microbiome linked to diet-induced obesity // Cell Host Microbe. 2008. Vol. 3. P. 213–223.
45. Vrieze A., et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome // Gastroenterology. 2012. Vol. 143. P. 913–916.