



Обзоры литературы
УДК 616-008.9-02:[616.37-002+616.34].019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-81-89>

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А. Н. ШИШКИН

Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 13.08.2024; одобрена после рецензирования 23.09.2024; принята к публикации 25.09.2024

Резюме

В статье представлены данные о патогенезе возникновения дисфункции эндотелия при метаболическом синдроме. Описаны клинические и патогенетические особенности эндотелиальной дисфункции. Отдельные виды бактерий микробиоты кишечника могут рассматриваться как предикторы развития метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, альбуминурия, микробиота

Для цитирования: Шишкин А. Н. Роль эндотелиальной дисфункции и кишечной микробиоты в развитии метаболического синдрома. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(3):81–89. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-81-89>.

* **Автор для переписки:** Александр Николаевич Шишкин, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9. E-mail: alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>.

Clinical Cases

ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND INTESTINAL MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT METABOLIC SYNDROME

ALEXANDER N. SHISHKIN

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Received 13.08.2024; approved after reviewing 23.09.2024; accepted for publication 25.09.2024

Summary

In the article the data is about the pathogenesis of endothelial dysfunction in metabolic syndrome. The clinical picture and pathogenic particularities are described. According to recent studies the role of gut microbiota in the development of metabolic syndrome is not in doubt. Specific bacteria species can be considered as predictors of the metabolic syndrome presence.

Keywords: metabolic syndrome, endothelial dysfunction, albuminuria, microbiota

For citation: Shishkin A. N. Role of endothelial dysfunction and intestinal microbiota in the development metabolic syndrome. *New St. Petersburg Medical Records*. 2024;103(3):81–89. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-81-89>.

* **Corresponding author:** Alexandr N. Shishkin, Saint-Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia. E-mail: alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>

Метаболический синдром (МС) — основа развития инсулиннезависимого сахарного диабета, а также сердечно-сосудистых заболеваний, которые на сегодня являются ведущей причиной инвалидизации и смертности населения развитых стран мира [1]. Считают, что МС значительно увеличивает опасность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и риск смерти от них, а также повышает риск развития сахарного диабета [2, 3]. Установлено, что в таких странах, как Оман (25%), Иран (43%), Турция (40%) частота его среди женщин выше, чем среди мужчин (20, 25 и 28% соответственно). Однако в начале нынешнего столетия выяснилось, что МС среди

женщин растет более быстрыми темпами, чем среди мужчин.

Развитию МС способствуют как немодифицируемые (генетические, демографические — пол, возраст), так и модифицируемые (гиподинамия, употребление большого количества жирной пищи, стрессы, алкоголь, курение) факторы [4].

В последние годы понятие «МС» все время расширяется. В него теперь включают не только нарушения углеводного и липидного обменов, но и гиперурикемию, микроальбуминурию, гипертрофию миокарда, повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повы-

шение концентрации некоторых реагентов острофазного ответа, активности ингибиторов активатора плазминогена, гиперандрогенизм и аномалии продукции некоторых регуляторных пептидов адипоцитарного происхождения (липокинов), а также дисфункцию эндотелия со снижением продукции окиси азота (NO) [4, 5].

Среди основных патогенетических механизмов МС наибольший интерес вызывает связь инсулинорезистентности с хроническим системным воспалением (ХСВ) и эндотелиальной дисфункцией. Разработано немало способов воздействия на данные механизмы, но в последнее десятилетие все больше внимания уделяется роли кишечной микробиоты в патогенезе метаболических нарушений всего организма, в формировании и выраженности инсулинорезистентности (ИР) и хронического системного воспаления [6, 7, 8].

Эндотелиальная дисфункция характеризуется сдвигом в работе эндотелия в сторону уменьшения вазодилатации, провоспалительного состояния и протромботических свойств. С момента открытия в 1980 г. того, что ацетилхолину требуется присутствие эндотелиальных клеток для осуществления вазодилатации, осознание важности слоя эндотелиальных клеток постоянно возрастало [9].

Эндотелий сосудов представляет собой гормонально активную ткань, которую условно называют самой большой «эндокринной железой» человека [10, 11].

Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Именно эти клетки первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, с гиперхолестеринемией, с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов, с гипергликемией. Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, к его дисфункции как эндокринного органа и к ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза [12].

В настоящее время известно, что эндотелий контролирует сосудистый тонус, местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, рост гладкомышечных клеток, тромбообразование, фибринолиз и многие другие процессы [13].

Поскольку дисфункция эндотелия (ДЭ) связана с дисбалансом между продукцией вазодилаторов и вазоконстрикторов, тромбогенных и атромбогенных факторов, ангиогенных факторов и их ингибиторов, выделяют вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную формы эндотелиальной дисфункции [14, 15].

Тромбофилическая форма ДЭ обусловлена нарушением нормального соотношения веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс.

К тромбогенным факторам, индуцирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, тромбогенез, угнетающим фибринолиз, относятся: фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), тромбоксан А₂, тканевой фактор, ингибиторы тканевого активатора плазминогена. Уровень продукции этих факторов определяет тромбогенный потенциал сосудов. К атромбогенным веществам относятся оксид азота (NO), PGI₂, экто-АДФазы, ингибитор внешнего пути свертывания крови, тромбомодулин, протеоглики, тканевой активатор плазминогена и некоторые другие, которые тормозят процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, тромбогенез, активируют фибринолиз, и, тем самым, определяют тромборезистентность [16].

В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждении сосудистой стенки, в том числе незначительных, случайных, которые могут иметь место в норме. Нарушение соотношения между атромбогенными и тромбогенными веществами, образующимися в эндотелии, может привести к развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию. Значительное снижение тромборезистентности сосудов имеет место при атеросклерозе, артериальной гипертензии, сахарном диабете и опухолевых заболеваниях [17].

Адгезивная форма ДЭ обусловлена нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, постоянно протекающего физиологического процесса, осуществляющегося при участии специальных адгезивных молекул. На луминальной поверхности эндотелиоцитов представлены Р- и Е-селектины, молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-2). Экспрессия молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, противовоспалительных цитокинов, тромбина и других стимулов. При участии Р- и Е-селектинов осуществляется задержка и неполная остановка лейкоцитов (роллинг), а ICAM-1 и VCAM-2, взаимодействуя соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их полную остановку (адгезию) [18].

Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе воспаления при атеросклерозе и других патологических процессах.

Ангиогенная форма ДЭ связана с нарушением неоангиогенеза, процесса, в котором выделяют следующие стадии: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов. На различных этапах ангиогенеза чрезвычайно важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эндотелиальный фактор

роста (EGF), кроме того, на поверхности эндотелия имеются рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза (ангиопоэтины, ангиостатин, вазостатин и прочие), образующиеся в других клетках. Нарушение регуляции неоангиогенеза или стимуляция этого процесса вне связи с функциональными потребностями могут привести к тяжелым последствиям [19].

Вазомоторная форма ДЭ обусловлена нарушением соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами и имеет значение в механизмах как системного повышения артериального давления (АД), так и локального ангиоспазма.

К эндотелиальным факторам дилатации относятся: фактор гиперполяризации эндотелия, простагландин, простагландин I₂, монооксид азота (NO), натрийуретический пептид С-типа, адреномедулин, анадамид, АТФ, АДФ, кинины. К факторам констрикции — эндотелин-1, тромбоксан А₂, простагландин H₂, 20-гидроксиэйкозотетраеновая кислота, ангиотензин II и другие факторы [20].

Результирующий эффект (сосудосуживающий или сосудорасширяющий) вазоактивных веществ находится в зависимости от их концентрации, а также типа и локализации сосудов, что объясняется неравномерным распределением рецепторов в артериях, артериолах, венах и даже в одготипных сосудах разных регионов [21].

Важным направлением в изучении эндотелия явилось открытие оксида азота как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы. Это открыло новое направление клинических и фундаментальных исследований об участии эндотелия в патогенезе АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также способов эффективной коррекции его дисфункции. NO является основным мощным вазодилататором, препятствующим тоническому сокращению сосудов нейронального, эндокринного или локального происхождения [22].

Были открыты еще несколько сосудорасширяющих субстанций. Выделение эндотелиального фактора гиперполяризации (EDHF) вызывает открытие калиевых каналов в гладких мышцах, что вызывает расслабление сосудов. Сосудорасширяющее действие эндотелиального гиперполяризующего фактора стимулируется брадикинином, ацетилхолином и многими другими веществами, которые стимулируют образование в эндотелии не только оксида азота, но и EDHF. EDHF образуется преимущественно в сосудах резистивного типа и в значительно меньших количествах — в более крупных артериях [23]. Предполагается, что NO имеет значение главным образом в артериях; в артериолах диаметром более 100 мкм NO и EDHF имеют равное значение, а в артериолах менее 100 мкм основным вазодилататором считается EDHF [24].

Отдельное место в регуляции сосудистого тонуса и пролиферативной активности клеток меди

сосудов принадлежит РААС. Главным фактором системы является ангиотензин II (АТ II), образующийся из ангиотензина I под действием ангиотензинпревращающего фермента. Видимо, этот фермент присутствует в эндотелиальных клетках, что обеспечивает образование АТ II на поверхности эндотелия. Вазоконстрикцию и пролиферацию АТ II осуществляет через так называемый 1-й тип рецепторов, увеличивая уровень внутриклеточного кальция и снижая цАМФ за счет блокады аденилатциклазы [25].

Еще одним изученным вазоконстриктором является тромбоксан-Ф₂, который является метаболитом арахидоновой кислоты. Основным источником тромбоксана А₂ являются тромбоциты, однако его небольшое количество образуется в эндотелии. Сокращение гладкомышечных клеток при стимуляции ТР связано с уменьшением активности аденилатциклазы и повышением содержания внутриклеточного кальция [26].

Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы: гипоксия тканей, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислипидемия, действие цитокинов, гипергомоцистеинемия, гипергликемия, гипертензия, экзогенные и эндогенные интоксикации [27].

В широком смысле эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Эндотелиальная дисфункция, таким образом, воспринимается как проявление прогрессирования атеросклеротического процесса. В последние годы считается, что инсулинорезистентность является важным независимым фактором риска развития атеросклероза, таким как гипертензия, ожирение, СД, дислипидемия и НТГ. Однако точный механизм, посредством чего ИР ускоряет развитие атеросклероза, остается неясным. Сформулирована концепция общего сосудистого риска, которая рассматривает атеросклероз с точки зрения прогностического значения процессов, происходящих в сосудистой стенке [28].

Вследствие этого нельзя рассматривать метаболический синдром без эндотелиальной дисфункции. В настоящее время существует две точки зрения на причину эндотелиопатии при метаболическом синдроме. Сторонники первой гипотезы утверждают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся ИР, т. е. является следствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР — гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы

перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия. При артериальной гипертензии повышенное механическое давление на стенки сосудов приводит к нарушению архитектоники эндотелиальных клеток, повышению их проницаемости для альбумина, усилению секреции сосудосуживающего эндотелина-1, ремоделированию стенок сосудов. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, что дает начало формированию атеромы. Таким образом, все перечисленные состояния, повышая проницаемость эндотелия, экспрессию адгезивных молекул, снижая эндотелий-зависимую релаксацию сосудов, способствуют прогрессированию атерогенеза.

Сторонники другой гипотезы считают, что дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития инсулинорезистентности (ИР) и связанных с ней состояний. Действительно, для того, чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий и попасть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается и, следовательно, может развиваться ИР [29]. В таком случае ИР будет вторична по отношению к дисфункции эндотелия.

Вследствие того, что эндотелиальная дисфункция является ранним проявлением, она может иметь прогностическое значение. Нарушение работы эндотелия в настоящее время исследуется многими зарубежными авторами, в том числе и у больных с метаболическим синдромом и отдельными его компонентами.

В одном из таких исследований, проводимых в США, было показано, что женщины с избыточной массой тела и ожирением, и наличием хотя бы одного фактора риска сердечно-сосудистой патологии, имеют эндотелиальную дисфункцию. Диагностика дисфункции эндотелия в этом исследовании проводилась с помощью теста с реактивной гиперемией на плечевой артерии, определялся С-реактивный белок как маркер эндотелиальной дисфункции, и проводился тредмил-тест, показатели которого, в частности пик VO_2 , оказались наиболее коррелируемыми со степенью эндотелиальной дисфункции [30].

Другое ретроспективное исследование показало связь между индексом массы тела и физической активностью у пациентов с ожирением с риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, в зарубежной литературе активно обсуждаются накопленные сведения относительно роли инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-I), который играет неотъемлемую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии [31].

В литературе активно обсуждается вопрос и о роли альбуминурии как о проявлении эндотелиальной дисфункции [32]. Альбуминурия является важнейшим ранним признаком поражения почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов (эндотелиальной дисфункции, атеросклероза), и неизменно коррелирует с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В различных исследованиях было показано, что альбуминурия является независимым фактором риска ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых и других причин смертности при сахарном диабете, артериальной гипертензии [33].

Эксперты ВОЗ рекомендовали ежегодно определять экскрецию альбумина с мочой у больных СД 1 типа старше 12–15 лет через 5 лет после начала заболевания и у всех больных СД 2 типа не старше 70 лет.

Наиболее значимыми причинами, обуславливающими нарушение экскреции белка с мочой, являются АГ и СД. Именно эти заболевания наиболее опасны для поражения почек как органов-мишеней. Кроме того, альбуминурия ассоциирована с рядом дополнительных факторов риска — ожирением (особенно по центральному типу), курением, синдромом инсулинорезистентности, гипертрофией левого желудочка, повышением С-реактивного протеина, дислипидемией. Из немодифицируемых факторов риска альбуминурии следует назвать мужской пол и пожилой возраст [34].

В отдельных работах показано, что альбуминурия в сочетании с метаболическим синдромом у женщин являются более мощным предиктором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, чем каждый из факторов по отдельности [35]. В этом исследовании авторы сделали вывод о том, что ранний скрининг альбуминурии у женщин старше 40 лет может выявлять группы пациенток с наиболее высоким риском смерти от сердечно-сосудистых катастроф, не считая выявления факторов риска самого метаболического синдрома.

В другом исследовании у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа было выявлено, что альбуминурия является наиболее показательным предсказывающим фактором развития сердечно-сосудистой патологии у данной группы больных [36].

Новый аспект эндотелиальной функции обнаруживается при исследовании эндотелиальных клеток предшественников, которые являются изначально клетками красного костного мозга, имеют способность созревать до эндотелиальных клеток и несут физиологическую роль в восстановлении повреждений эндотелия.

Разработано немало способов воздействия на данные механизмы, но в последнее десятилетие все больше внимания уделяется роли кишечной

микробиоты в патогенезе метаболических нарушений всего организма, в формировании и выраженности инсулинорезистентности (ИР) и хронического системного воспаления [37].

При нарушении состава кишечной микробиоты, развитии дисбиоза, происходит избыточное образование и поступление в кровоток эндотоксина, представляющего собой липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Доказано, что именно избыток эндотоксина приводит к целому ряду межклеточных взаимодействий и биохимических превращений, стимулируя развитие синдрома системного воспалительного ответа, развитие эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, гиперинсулинизма, атерогенеза, служащими основой для прогрессирования метаболического синдрома [38, 39]. Понимание данных процессов в совокупности с полученными в результате современных исследований микробиоты данными позволит сделать выводы о возможности коррекции течения МС путем воздействия на дисбиоз кишечника.

Микробы (бактерии, археи, грибы, вирусы), колонизирующие кишечник человека, составляют комплексную экосистему. Существуют доказательства, подтверждающие их большое разнообразие во всем желудочно-кишечном тракте. Каждый индивид обладает уникальным набором микроорганизмов, который сильно зависит от ряда факторов: этническая принадлежность, возраст, окружающая среда, диета [40].

Среди всего разнообразия выделяют 7 типов: фирмикуты, бактероиды, актинобактерии, протеобактерии, цианобактерии, веррукобактерии, фузобактерии. Фирмикуты и бактероиды (*bacteroidetes*) представлены наибольшим видовым разнообразием и составляют 90% от общего числа всех представителей кишечной микробиоты [41, 42]. Среди данных типов немало представителей грамотрицательной флоры, являющихся главным источником липополисахарида, представляющего собой компонент наружной стенки наружной мембраны клеточной стенки [41]. Именно он запускает цепочку реакций, которая приводит к экспрессии генов различных цитокинов, NO-синтазы и других молекул, определяющих воспалительный ответ клетки. Происходит запуск клеточных функций, обеспечивающих фагоцитоз, антигенную презентацию, синтез NO и свободных форм кислорода, синтез медиаторов воспаления. Кроме того, запускаются гены цитокинов IL-12, 23, 27, стимулирующих дифференцировку Т-хелперов 1-го типа [42]. Таким образом, формируется системный воспалительный ответ под влиянием избытка именно грамотрицательной микробиоты кишечника, что вносит вклад в развитие и прогрессирование каждого из компонентов метаболического синдрома.

Говоря об ожирении как о процессе, играющем ключевую роль в развитии метаболического син-

дрома и целого ряда нозологий, стоит помнить об этиологии ожирения как о сочетании внешних и внутренних факторов, способствующих накоплению жировой ткани. Среди внутренних факторов в последние годы все больше внимания заслуживает микробиота кишечника, оценивается роль изменений ее состава как первостепенного пускового фактора развития метаболического синдрома [43, 44].

В экспериментах было продемонстрировано, что после восьминедельной диеты с высоким содержанием жиров у мышей с микробиотой в отличие от стерильных собратьев отмечался больший набор веса, накопление триглицеридов в адипоцитах, более активное всасывание моносахаридов из кишечника и усиленное окисление жирных кислот в мышцах и печени [63]. Также на мышах было доказано, что микроорганизмы кишечника способны усиливать анаболические процессы независимо от той или иной диеты [45].

По современным представлениям абсолютное большинство в составе микробиоты человека занимают микроорганизмы, относящиеся к двум крупным — бактероидам и фирмикутам, каждое состоит из множества родов. Говоря о составе микробиоты кишечника при ожирении применительно к человеку, у пациентов с избыточной массой тела было выявлено увеличение числа фирмикутов при снижении числа бактероидов [46]. При этом снижение массы тела не менее чем на 6% приводило к увеличению числа бактероидов. В ряде исследований рассматривался такой вероятный маркер дисбиоза при ожирении и МС, как соотношение самых больших по представительству филов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (F/B) [47]. Аналогичные изменения состава микробиоты были получены в одном из последних исследований с участием групп женщин с ожирением и с метаболическим синдромом: в сравнении с контрольной группой отмечено большее количество фирмикутов при меньшем количестве бактероидов и актинобактерий [48]. Однако в других исследованиях были получены иные результаты среди пациентов с ожирением: уменьшение числа фирмикутов при увеличении числа бактероидов [68], а также увеличение числа актинобактерий при снижении числа бактероидов и при неизменном количестве фирмикутов, что подтверждает неоднозначность изменений типового состава микробиоты при ожирении [49, 50].

Что касается отдельных представителей микробиоты кишечника, то проведено немало исследований, подтверждающих рост условно-патогенных микроорганизмов среди людей с избыточной массой тела или ожирением. Так, например, было обнаружено избыточное содержание *Staphylococcus aureus* и бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (протеобактерии) в образцах кала среди беременных женщин, страдающих ожирением, и среди

детей с избыточной массой тела [51, 52, 53]. Также N. Fei и L. Zhao (2013) описали значительный рост числа бактерий рода *Enterobacter* (протеобактерии) у китайцев с ожирением, гипертензией и гипергликемией. Более того, в дальнейшем среди похудевших на фоне 23-недельной диеты в рамках исследования отмечалось значительное снижение числа бактерий *Enterobacter* [54].

Нельзя не отметить и роль *Faecalibacterium prausnitzii*, низкое содержание которой коррелирует с хроническим неспецифическим воспалением, проявлениями метаболического синдрома [55, 56]. Данная бактерия обладает противовоспалительными свойствами и укрепляет кишечный барьер, таким образом, предотвращая развитие эндотоксинемии. В ряде метаанализов отмечена обратная связь между индексом массы тела и количеством *F. prausnitzii*, что подтверждает роль данной бактерии как индикатора хорошего метаболизма при ее достаточном количестве, или же индикатора риска развития ожирения при снижении ее числа [57].

Многие авторы подчеркивают неоднозначность изменений типового состава кишечной микробиоты при ожирении, что ставит под сомнение возможность оценить вклад целых типов бактерий в накоплении жира и заставляет задуматься о роли именно отдельных видов и их метаболитов, либо о необходимости дальнейших исследований типового состава микробиоты кишечника [58].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция и метаболический синдром являются тесно ассоциированными состояниями и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и кардиоваскулярным состояниям. Важным звеном в патогенезе развития и поддержания метаболических нарушений может быть состояние микробиома кишечника. Учитывая роль микробиоты толстого кишечника также в нарушениях функции эндотелия, дальнейшее изучение этой проблемы позволит уточнить клинические особенности, оценить взаимосвязь этих процессов и позволит разработать новые терапевтические подходы к лечению.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов..

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

1. Строев Ю. И., Цой М. В., Чурилов Л. П., Шишкин А. Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть I. Критерии, эпидемиология, этиология // Вестник СПбГУ. 2007. Серия 11, вып. 1. С. 13–16.
2. Nolan P. B., Carrick-Ranson G., Stinear J. W. et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis // Preventive Medicine Reports. 2017. Vol. 7. P. 211–215.
3. Lemieux I., Pascot A., Couillard C. et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? // Circulation. 2000. Vol. 102. P. 179–184.
4. Dunstan D. W., Zimmet P. Z., Welborn T. A. et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. P. 829–34.
5. Proença I. M., Allegretti J. R., Bernardo W. M. et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials // Nutrition Research. 2020. Vol. 83. P. 1–14.
6. Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации // Consilium Medicum. 2021. Т. 23, № 4. С. 311–325.
7. International Diabetes Federation. Promoting diabetes care, prevention and cure worldwide // Background I. The IDP consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. P. 1–7. [7 screens, 2 June 2005]. URL: http://www.saegre.org.ar/biblioteca/arbol_bibliografico/junio2005/IDF_Metasyndrome_definition.pdf (accessed: 20.08.24).
8. Шишкин А. Н. Современная стратегия терапии эндотелиальной дисфункции с позиции доказательной медицины // Новые Санкт-Петербургские Врачебные Ведомости. 2008. Т. 3. С. 16–19.
9. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П., Строев Ю. И. Понятие о метаболическом синдроме // Патофизиология. Т. II. Патохимия. Патофизиология эндокринной системы и метаболизма. 3-е изд. СПб., 2007.
10. Иванова О. В., Соболева Г. Н., Карпов Ю. А. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы – 1) // Тер. Архив. 1997. Т. 6. С. 75–78.
11. Adams M. R., Robinson J., McCredie R. et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. 1998. Vol. 32, № 1. P. 123–127.
12. Cai H., Harrison D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress // Circ. Res. 2000. Vol. 87. P. 840–844.
13. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром / под ред. чл.- корр. РАМН Г. Е. Ройтберга. М. : МЕД-пресс-информ, 2007. 224 с.
14. Панина И. Ю., Румянцев А. Ш., Меншутина М. А. и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные // Нефрология. 2007. Т. 11, № 4. С. 28–42.
15. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003. С. 4–38.
16. Britten M. B., Zeiher A. M., Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options // J Intern Med. 1999. Vol. 245, № 4. P. 315–321.
17. Шишкин А. Н., Князева А. И. Эндотелиальная дисфункция у больных с ожирением // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022. Т. 21, № 3(83). С. 4–11. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-3-4-11>.
18. Noguera A., Busquets X., Saulea J. et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic pulmonary disease // Am J Crit Care Med. 1998. Vol. 158, № 5. P. 1664–1668.
19. Marie I., Beny J. L. Endothelial dysfunction in murine model of systemic sclerosis // J Invest Dermatol. 2002. Vol. 119, № 6. P. 1379–1385.

20. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Косицын Н. С. Проблемы оксида азота и цикличности в **биологии** и медицине // Успехи современной биологии. 2005. № 1. С. 41–65.
21. Bruno R. M., Reesink K. D., Ghiadoni L. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2017. № 27. P. 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.09.004>.
22. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб, 2003. С. 4–39.
23. Paloshi A., Fragasso G., Piatti P. et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries // Am J Cardiol. 2004. Vol. 93, № 7. P. 933–935.
24. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // РМЖ. 2001. Т. 9, № 2. С. 88.
25. Lippincott M. F., Carlow A., Desai A. et al. Relation of endothelial function to cardiovascular risk in women with sedentary occupations and without known cardiovascular disease // The Am Coll of Cardiol. 2008. Vol. 102, issue 3. P. 348–52.
26. Li T. Y., Rana J. S., Manson J. E. et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women // Circulation. 2006. 113. P. 499–506.
27. Suzuki T., Hirata K., Elkind M. S. V. et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the northern Manhattan study (NOMAS) // Am Heart J. 2008. Vol. 156. P. 405–410.
28. Zhao S., Kusminski C. M., Scherer P. E. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders // Circ Res. 2021. Vol. 128, № 1. P. 136–149. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.314458>.
29. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2008 // Diabetes Care. 2008. Vol. 31, Suppl. 1, P. S12–S54.
30. Li T. Y., Rana J. S., Manson J. E. et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women // Circulation. 2006. Vol. 113. P. 499–506.
31. Ravera M., Ratto E., Vettoretti S. et al. Microalbuminuria and subclinical cerebrovascular damage in essential hypertension // J Nephrol. 2002. Vol. 15. P. 519–524.
32. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V. M. Microalbuminuria in essential hypertension: Significance, pathophysiology, and therapeutic implications // Am J Kidney Dis. 1999. Vol. 34. P. 973–995.
33. Van den Beld A. W., Bots M. L., Janssen J. A. et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men // Am J Epidemiol. 2003. Vol. 157. P. 25–31.
34. Jassal S.K., Langenberg C., von Muhlen D., Bergstrom J., Barrett-Connor E. Usefulness of microalbuminuria versus the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease in women and men > 40 years of age (from the Rancho Bernardo Study) // Am J Cardiol. 2008. Vol. 101. P. 1275–1280.
35. Karalliedde J., Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk // Am J Hipertens. 2004. Vol. 17. P. 986–93.
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.
37. Cani P. D., Delzenne N. M. The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism // Current Pharmaceutical Design. 2009. Vol. 15, № 13. P. 1546–1558.
38. Tilg H., Moschen A.R., Kaser A. Obesity and the Microbiota // Gastroenterology. 2009. Vol. 136, Issue 5. P. 1476–1483.
39. Tsukumo D. M., Carvalho B. M., Carvalho-Filho M. A., Saad M. J. Translational research into gut microbiota. P. new horizons in obesity treatment // Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009. Vol. 53, № 2. P. 139–144.
40. Hugon, P., Lagier, J. C., Colson P. et al. Repertoire of human gut microbes // Microb. Pathog. 2017. Vol. 106. P. 103–112.
41. Callaway E. Microbiome privacy risk // Nature. 2015. Vol. 521. P. 136.
42. Yatsunenkov T., Rey F. E., Manary M. J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography // Nature. 2012. Vol. 486, Issue 7402. P. 222–227.
43. Zhao S., Kusminski C. M., Scherer P. E. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders // Circ Res. 2021. Vol. 128, № 1. P. 136–149. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.314458>.
44. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. 2005. Vol. 308. P. 1635–1638.
45. Tap J., Mondot S., Levenez F. et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core // Environ. Microbiol. 2009. Vol. 11, Issue 11. P. 2574–2584.
46. Simbirtsev A. S., Gromov A. Y. Functional polymorphism gene regulatory cytokines // Cytokines and Inflammation. 2005. Vol. 4, Issue 1. P. 310–318.
47. Pircalabioru G. G., Ilie I., Oprea L. et al. Microbiome, mycobiome and related metabolites alterations in patients with metabolic syndrome – a pilot study // Metabolites. 2022. Vol. 12, № 3. P. 218. <https://doi.org/10.3390/metabo12030218>.
48. Ley R. E., Backhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology // Proc Natl Acad Sci USA. 2005. Vol. 102, Issue 31. P. 11070–11075.
49. Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. Human gut microbes associated with obesity // Nature. 2006. Vol. 444, Issue 7122. P. 1022–1023.
50. Chávez-Carbajal A., Nirmalkar K., Pérez-Lizaur A. et al. Gut microbiota and predicted metabolic pathways in a sample of Mexican women affected by obesity and obesity plus metabolic syndrome // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20. P. 438.
51. Magne F., Gotteland M., Gauthier L. et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? // Nutrients. 2020. Vol. 12. № 5. P. 1474.
52. Schwiertz A., Taras D., Schafer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects // Obesity (Silver Spring). 2010. Vol. 18. P. 190–195.
53. Santacruz A., Collado M. C., García-Valdés L. et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women // Br J Nutr. 2010. Vol. 104, Issue 1. P. 83–92.
54. Fei N., Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice // The ISME Journal. 2013. Vol. 7, Issue 4. P. 880–884.
55. Remely M., Hippe B., Geretschlaeger I. et al. Increased gut microbiota diversity and abundance of Faecalibacterium prausnitzii and Akkermansia after fasting: a pilot study // Wien Klin Wochenschr. 2015. Vol. 127, Issue 9–10. P. 394–398.
56. Zupancic M. L., Cantarel B. L., Liu Z. et al. Analysis of the gut microbiota in the old order Amish and its relation to the metabolic syndrome // PLoS One. 2012. Vol. 7, Issue 8. P. e43052.
57. Verdam F. J., Fuentes S., de Jonge C. et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity // Obesity (Silver Spring). 2013. Vol. 21, Issue 12. P. 607–615.
58. Ивашкин В. Т., Медведев О. С., Полуэктова Е. А. и др. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022. № 2 (32). С. 19–34.

References

1. Stroyev Yu. L., Tsoy M. V., Churilov L. P., Shishk'in A. N. Classic and Modern Concepts of the Metabolic Syndrome. Part 1. Criteria, Epidemiology, Etiology. *Vestnik of Saint Petersburg University*. 2007;11(1):13–16. (In Russ.).
2. Nolan P. B., Carrick-Ranson G., Stinear J. W. et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Preventive Medicine Reports*. 2017;7:211–215.
3. Lemieux I., Pascot A., Couillard C. et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000;102:179–184.
4. Dunstan D. W., Zimmet P. Z., Welborn T. A. et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2002;25:829–34.
5. Proença I. M., Allegretti J. R., Bernardo W. M. et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials. *Nutrition Research*. 2020;83:1–14.
6. Dedov I. I., Mokrysheva N. G., Mel'nichenko G. A. et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>.
7. International Diabetes Federation. Promoting diabetes care, prevention and cure worldwide. Background I. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome: 1–7. [7 screens, 2 June 2005]. URL: http://www.saege.org.ar/biblioteca/arbol_bibliografico/junio2005/IDF_Metasyndrome_definition.pdf (accessed: 20.08.24).
8. Shishkin A. N. Modern strategy of therapy of endothelial dysfunction from the position of evidence-based medicine. *Novye St. Petersburgskie Vrachebnye Vedomosti*. 2008;3:16–19. (In Russ.).
9. Zaichik A. Sh., Churilov L. P., Stroeve Y. I. The concept of metabolic syndrome. Pathophysiology. Vol. II. Pathochemistry. Pathophysiology of the endocrine system and metabolism. 3rd ed. St. Petersburg, 2007. (In Russ.).
10. Ivanova O. V., Soboleva G. N., Karpov Y. A. Endothelial dysfunction – an important stage in the development of atherosclerotic vascular lesions (literature review – 1) *Ter. Archiv*. 1997;6:75–78. (In Russ.).
11. Adams M. R., Robinson J., McCredie R. et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998;32(1):123–127.
12. Cai H., Harrison D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Circ. Res*. 2000;87:840–844.
13. Roitberg G. E. Metabolic syndrome / eds by corr. member of RAMS G. E. Roitberg. M., MED-press-inform, 2007. 224 p. (In Russ.).
14. Panina I. Yu., Rumyantsev A. Sh., Menshutina M. A. et al. Features of endothelial function in chronic kidney disease. Literature review and own data. *Nephrology*. 2007;11(4):28–42. (In Russ.).
15. Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Physiology and pathophysiology of endothelium. Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacologic correction / eds by N. N. Petrishchev. St. Petersburg, Publishing house of St. Petersburg State Medical University, 2003. P. 4–38. (In Russ.).
16. Britten M. B., Zeiher A. M., Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med*. 1999;245(4):315–321.
17. Shishkin A. N., Kniazeva A. I. Endothelial dysfunction in patients with obesity. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2022;21(3):4–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-3-4-11>.
18. Noguera A., Busquets X., Saulea J. et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic pulmonary disease. *Am J Crit Care Med*. 1998;158(5):1664–1668.
19. Marie I., Beny J. L. Endothelial dysfunction in murine model of systemic sclerosis. *J Invest Dermatol*. 2002;119(6):1379–1385.
20. Reutov V. P., Sorokina E. G., Kositzyn N. S. Problems of nitric oxide and cyclic recurrence in biology and medicine. *Adv. Current Biol*. 2005;(1):41–65. (In Russ.).
21. Bruno R. M., Reesink K. D., Ghiadoni L. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;(27):121–128. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.09.004>.
22. Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction / eds by N. N. Petrishchev. SPb, 2003. P. 4–39. (In Russ.).
23. Paloshi A., Fragasso G., Piatti P. et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2004;93(7):933–935.
24. Shestakova M. V. Endothelial dysfunction – cause or consequence of metabolic syndrome? *RMZH*. 2001;9(2):88. (In Russ.).
25. Lippincott M. F., Carlow A., Desai A. et al. Relation of endothelial function to cardiovascular risk in women with sedentary occupations and without known cardiovascular disease. *The Am Coll of Cardiol*. 2008;102(iss.3):348–52.
26. Li T. Y., Rana J. S., Manson J. E. et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2006;113:499–506.
27. Suzuki T., Hirata K., Elkind M. S. V. et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the northern Manhattan study (NOMAS). *Am Heart J*. 2008;156:405–410.
28. Zhao S., Kusminski C. M., Scherer P. E. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders. *Circ Res*. 2021;128(1):136–149. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.314458>.
29. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl. 1):S12–S54.
30. Li T. Y., Rana J. S., Manson J. E. et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2006;113:499–506.
31. Ravera M., Ratto E., Vettoretti S. et al. Microalbuminuria and subclinical cerebrovascular damage in essential hypertension. *J Nephrol*. 2002;15:519–524.
32. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V. M. Microalbuminuria in essential hypertension: Significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:973–995.
33. Van den Beld A. W., Bots M. L., Janssen J. A. et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol*. 2003;157:25–31.
34. Jassal S. K., Langenberg C., von Muhlen D., Bergstrom J., Barrett-Connor E. Usefulness of microalbuminuria versus the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease in women and men > 40 years of age (from the Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol*. 2008;101:1275–1280.
35. Karalliedde J., Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hipertens*. 2004;17:986–93.
36. Grinevich V. B., Zakharchenko M. M. Modern ideas about the importance of human intestinal microbiocenosis and ways of correction of its disorders. *Novye Sankt-Petersburgskie Vrachebnye Vedomosti*. 2003;(3):13–20. (In Russ.).
37. Cani P. D., Delzenne N. M. The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism. *Current Pharmaceutical Design*. 2009;15(13):1546–1558.
38. Tilg H., Moschen A. R., Kaser A. Obesity and the Microbiota. *Gastroenterology*. 2009;136(Iss.5):1476–1483.
39. Tsukumo D. M., Carvalho B. M., Carvalho-Filho M. A., Saad M. J. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):139–144.
40. Hugon P., Lagier J. C., Colson P. et al. Repertoire of human gut microbes. *Microb. Pathog*. 2017;106:103–112.

41. Callaway E. Microbiome privacy risk. *Nature*. 2015;521:136.
42. Yatsunenko T., Rey F. E., Manary M. J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–227.
43. Zhao S., Kusminski C. M., Scherer P. E. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders. *Circ Res*. 2021;128(1):136–149. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.314458>.
44. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635–1638.
45. Tap J., Mondot S., Levenez F. et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ. Microbiol*. 2009;11(11):2574–2584.
46. Simbirtsev A. S., Gromov A. Y. Functional polymorphism gene regulatory cytokines. *Cytokines and Inflammation*. 2005;4(1):310–318.
47. Pircalabioru G. G., Ilie I., Oprea L. et al. Microbiome, mycobiome and related metabolites alterations in patients with metabolic syndrome – a pilot study. *Metabolites*. 2022;12(3):218. <https://doi.org/10.3390/metabo12030218>.
48. Ley R. E., Backhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(31):11070–11075.
49. Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022–1023.
50. Chávez-Carbajal A., Nirmalkar K., Pérez-Lizaur A. et al. Gut microbiota and predicted metabolic pathways in a sample of mexican women affected by obesity and obesity plus metabolic syndrome. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20:438.
51. Magne F., Gotteland M., Gauthier L. et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients*. 2020;12(5):1474.
52. Schwiertz A., Taras D., Schafer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:190–195.
53. Santacruz A., Collado M. C., García-Valdés L. et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr*. 2010;104(1):83–92.
54. Fei N., Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *The ISME Journal*. 2013;7(4):880–884.
55. Remely M., Hippe B., Geretschlaeger I. et al. Increased gut microbiota diversity and abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia* after fasting: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(9–10):394–398.
56. Zupancic M. L., Cantarel B. L., Liu Z. et al. Analysis of the gut microbiota in the old order Amish and its relation to the metabolic syndrome. *PLoS One*. 2012;7(8):e43052.
57. Verdam F. J., Fuentes S., de Jonge C. et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):607–615.
58. Ivashkin V. T., Medvedev O. S., Poluektova E. A. et al. Direct and indirect methods of studying human microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;2(32):19–34. (In Russ.).

Информация об авторах

Шишкин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>.

Information about authors

Alexandr N. Shishkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>.