Check for updates

ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ, 2019, Т. 13, №1 doi: 10.14341/serg10112 ENDOCRINE SURGERY, 2019;13(1)

Микробиота кишечника у пациентов с ожирением и после бариатрических операций

© Л.В. Егшатян[1, 2]*, Д.А. Кушханашхова[2], Е.С. Ермилова[2], Р.Г. Аскерханов[1, 2]

[1] Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

[2] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

В статье представлен обзор современной литературы, обобщающий экспериментальные и клинические данные о связи ожирения с изменениями состава микробиоты кишечника, а также о влиянии бариатрических операций на массу тела и качественный состав микробиоты. Доказано, что микробиота кишечника является своеобразным индикатором состояния макроорганизма, реагируя на возрастные, физиологические, диетические, климато-географические факторы изменением своего качественного и количественного состава. Эти изменения приводят к повышению ее метаболической активности с образованием дополнительной энергии от съеденной пищи, способствуя усвоению питательных веществ и удлинению времени хранения в жировой ткани через разнообразные механизмы. Обнаружено, что микробиота кишечника влияет на энергобаланс не только за счет эффективного извлечения энергии из питательных веществ, но и за счет воздействия на гены, регулирующие ее расход и запасание. При всей сложности вопроса о причинно-следственной связи изменений состава микробиоты и ожирения, совокупность полученных данных обосновывает положение, что качественные и количественные изменения микробиоты кишечника могут способствовать развитию ожирения. Обнаружено, что индуцированные бариатрическими операциями метаболические и микробные модификации могут способствовать снижению веса, улучшению метаболических процессов и, как следствие, увеличению здорового периода и продолжительности жизни. Результаты этих исследований открывают новые возможности в лечении ожирения и поддержании веса с помощью модификации микробиоты и использования “здоровых” микробных сообществ в качестве “лекарственного средства”.

Ключевые слова: *микробиота кишечника, микробиом, ожирение, бариатрическая операция, гастрошунтирование, бандажирование желудка.*

Gut microbiota in obese patients and after bariatric surgery

© Lilit V. Egshatyan[1, 2]*, Dana A. Kushkhanashkhova[2], Ekaterina S. Ermilova[2], Rashid G. Askerkhanov[1, 2]

[1] A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

[2] A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

In this review are discussed experimental and clinical data about the role of gut microbiota and its changes after bariatric surgery. To date, bariatric surgery represents the only treatment that enables substantial and sustained weight loss.

The large intestinal microbiota plays an important role in normal bowel function and the maintenance of host health through the formation of short chain fatty acids, modulation of immune system reactivity, and development of colonization resistance. The intestinal microflora is a peculiar indicator of the condition of a microorganism reacting to age, physiological, dietary, and geographical factors from change of qualitative and quantitative structure. Studies have demonstrated that obesity and metabolic syndrome may be associated with profound microbiotal changes. This Review outlines the potential mechanisms by which the major changes in the digestive tract after bariatric surgery can affect the gut microbiota.

Keywords: *Gut microbiota, microbiome, obesity, bariatric surgery, Roux-en-Y, gastric banding.*

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2019
© Russian association of endocrinologists, 2019

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license.
Статья может быть использована на условиях международной лицензии CC BY-NC-ND 4.0.

Актуальность

Избыточный вес с годами в подавляющем большинстве случаев переходит в ожирение, повышающее риск неблагоприятных последствий для здоровья, развития многих заболеваний (сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, желчекаменная болезнь, остеопороз и т.д.), становясь по мере прогрессирования источником лишних затрат не только для самого человека, но и здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения объявила, что ожирение является одной из основных проблем современного мира. Распространенность избыточной массы тела в мире за последние десятилетия возросла на 27,5%. По опубликованным в 2016 г. данным Всемирной организации здравоохранения, более 1,9 млрд лиц старше 18 лет имели избыточный вес, из них более 650 млн страдали ожирением [1]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в России составляет 59,2 и 24,1% соответственно [2]. По результатам многоцентрового (11 регионов РФ) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) с участием более 25 тыс. человек в возрасте 25–64 года, распространенность ожирения в популяции составила 29,7% [3].

Результаты многочисленных клинических и эпидемиологических исследований показали связь между качественными и количественными изменениями состава микробиоты и связанными с питанием синдромами, такими как ожирение, метаболический синдром, СД2, атеросклероз и т.д. [4–7]. В связи с этим особый интерес вызывает изучение микробиоты пищеварительного тракта, которая является значимым фрагментом иммунной и нейроэндокринной систем человека. По современным данным, источником низкомолекулярных биоактивных молекул помимо пищевых продуктов является микробиота кишечника (МК), которая участвует в метаболизме белков, поли- и олигосахаридов, в эндогенном синтезе и рециркуляции макро- и микронутриентов, сигнальных молекул, нейромедиаторов, регуляторов взаимоотношений эукариотических и прокариотических клеток. Симбиоз и здоровое взаимодействие внутри “суперорганизма” возможны при достаточном разнообразии состава МК. С учетом большой суммарной биомассы клеток, входящих в состав МК, большого числа генов в совокупном метагеноме, а также высокой метаболической активности бактериальных клеток и эссенциальной роли нормальной МК в поддержании здоровья человека, некоторые авторы обозначают МК как “забытый орган” (forgotten organ). Несмотря на огромное разнообразие микроорганизмов, выделяют пять доминирующих филов (отделов): *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia* и некоторые другие филы, формирующие минорный и вариабельный сегмент микробиоты. У здорового человека до 90% МК состоит из бактерий двух филов: *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [8]. Разнообразие состава МК является важным показателем здоровья человека. В различных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при изменении качественного и количественного состава, уменьшении разнообразия МК повышается проницаемость кишечного барьера, развивается хроническое вялотекущее воспаление, что связано с развитием ожирения [9–11]. Изменения МК, ассоциированные с ожирением, неоднозначны: одни авторы указывают на повышение представленности бактерий фила *Firmicutes*; другие – наоборот, на повышение *Bacteroidetes* и снижение *Firmicutes*. Анализ метагенома мышей, наследственно предрасположенных к ожирению, выявил больше генов, кодирующих энзимы, ответственные за расщепление неперевариваемых пищевых полисахаридов, а также генов, кодирующих энзимы, которые импортируют, метаболизируют и генерируют конечные продукты этих метаболических путей [12]. Схожие результаты получены у мышей с ожирением, индуцированным высококалорийной диетой [13]. Следовательно, индивидуальная метаболическая активность МК и различия в способности к поглощению энергии из питательных веществ объясняют феномен того, что некоторые пациенты с избыточным весом не страдают перееданием

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2019
© Russian association of endocrinologists, 2019

и расход энергии в покое у них не меньше, чем у лиц с нормальным весом [14]. Тем не менее то, чем мы питаемся, оказывает глубокое влияние на разнообразие нашей микробиоты. Потребление высококалорийных продуктов способствует повышению концентрации специфических штаммов бактерий не только в толстой, но и в тонкой кишке, которые непосредственно влияют на метаболизм и склонность к набору веса. Идентификация метагеномных функциональных биомаркеров, тесно коррелирующих с весом, свидетельствует о том, что различия на уровне филумов, вероятно, менее важны, чем метагеномные, на основе функциональных аспектов.

Таким образом, можно воздействовать на метаболические нарушения, в том числе на вес, через модуляцию состава МК различными консервативными и хирургическими методами. Анализируя современные подходы к лечению заболеваний, связанных с ожирением, следует отметить, что диетотерапия, изменение образа жизни, медикаментозное лечение не столь эффективны, сколько проведение бариатрических операций, при наличии показаний [15]. Доказано, что при уменьшении веса на 10% общая смертность снижается на 20%, смертность, обусловленная сахарным диабетом, – на 30%, смертность от онкологических заболеваний – на 40% [16]. В настоящее время бариатрические операции являются методом лечения не только ожирения, но и СД2. С 2017 г. хирургическое лечение сахарного диабета официально включено в алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом в Российской Федерации [17].

По данным обсервационного исследования, опубликованного в 2015 г., пациенты с СД2, перенесшие бариатрическую операцию, имели 18-кратный повышенный шанс ремиссии заболевания (ОР 17,8; 95% ДИ 11,2–28,4) по сравнению с контрольной группой. Наибольший эффект наблюдался после гастрошунтирования (ГШ) (ОР 43,1; 95% ДИ 19,7–94,5), затем продольной (рукавной) резекции желудка (ПРЖ) (ОР 16,6; 95% ДИ 4,7–58,4) и регулируемого бандажирования желудка (РБЖ) (ОР 6,9; 95% ДИ 3,1–15,2) [18].

Результаты экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали, что проведение бариатрических операций влияет на снижение веса, в том числе за счет резкого ограничения объема поступающей пищи и изменения количественного и качественного состава МК, что в свою очередь влияет на процессы извлечения и хранения энергии. Результаты этих исследований открывают новые возможности в лечении ожирения и поддержании веса с помощью модификации МК и использования “здоровых” микробных сообществ в качестве “лекарственного средства”, при этом не заменяя физические упражнения и соблюдение диеты.

Бариатрические операции

На сегодняшний день бариатрические операции – это довольно распространенный и эффективный способ борьбы с лишним весом, позволяющий добиться значительного снижения массы тела даже в тех случаях, когда все другие подходы оказываются безрезультатными. В настоящее время в мире ежегодно проводится около полумиллиона бариатрических операций [19, 20]. Подробная характеристика бариатрических операций представлена в табл. 1 [21].

Наиболее часто выполняемыми операциями для лечения ожирения являются ГШ и ПРЖ. Оба вмешательства характеризуются резким ограничением объема поступающей в желудок пищи, развитием мальабсорбции, изменением гормонального ответа на прием пищи (табл. 2), увеличением транзита через кишечник и изменением метаболизма желчных кислот, изменением состава МК, тем самым способствуя потере веса [22, 23]. Однако у некоторых пациентов не удается поддержать приобретенный вес и наблюдается ускоренный повторный набор, что ученые связывают с сохранением “микробиотной памяти” о предыдущем ожирении.

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2019
© Russian association of endocrinologists, 2019

Таблица 1. Виды бариатрических операций (адаптировано по Окороков П.Л. и соавт., 2016 [16])

Шунтирующие (мальабсорбативные) операции, направленные на снижение абсорбции пищи	Рестриктивные (гастроограничительные) операции, направленные на уменьшение объема желудка и снижение количества принимаемой пищи			Комбинированные операции (рестриктивные и шунтирующие)	
Еюноилеошунтирование (ЕИШ) – тонкокишечное шунтирование	**Регулируемое бандажирование желудка (РБЖ)**	**Вертикальная гастропластика (ВГ)**	**Продольная (рукавная, вертикальная) резекция желудка (ПРЖ)**	**Гастрошунтирование по Roux-en-Y (ГШ)**	**Билиопанкреатическое шунтирование по Hess-Marceau (БПШ), модификация Duodenal Switch**

Таблица 2. Изменение уровня ключевых гормонов, связанных с энергетическим балансом и потерей массы тела, в зависимости от вида бариатрической операции и преднамеренного поведенческого/медикаментозного снижения массы тела (адаптировано по Dixon J.B. и соавт., 2015 [15])

Показатель	ГШ	ПРЖ	РБЖ	БПШ	Поведенческое/ медикаментозное снижение массы тела
Лептин	▼	▼	▼	▼	▼
Инсулин	▼	▼	▼	▼	▼
Адипонектин	▲	▲	▲	▲	▲
Глюкагон	▲	?	—	?	▼
Грелин	▲, ▼, —	▼	▲, —	▲, —	▲
ГПП-1	▲	▲	—	?	—
PYY	▲	▲	?	▲	—

Примечание: ▲ – значительное число исследований свидетельствует об увеличении; ▼ – значительное число исследований свидетельствует об уменьшении; — – значительное число исследований не указывает на выраженные изменения; **?** – мало данных; ГШ – гастрошунтирование по Roux-en-Y; ПРЖ – лапароскопическая продольная (рукавная, вертикальная) резекция желудка; РБЖ – лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка; БПШ – билиопанкреатическое шунтирование по Hess-Marceau.

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2019
© Russian association of endocrinologists, 2019

Влияние бариатрических операций на состав микробиоты кишечника

Впервые анализ влияния бариатрической хирургии на состав МК был проведен H. Zhang и соавт. в 2009 г. [24]. В исследование были включены по 3 пациента с нормальным весом, ожирением и перенесших ГШ по поводу ожирения (с медианой потери веса на 40 кг). Филогенетический анализ микробиоты у пациентов с ожирением выявил недостоверное повышение представленности бактерий *Bacteroidetes* по сравнению с лицами с нормальным весом. При этом представленность водород-продуцирующих бактерий семейства *Prevotellaceae* (тип *Bacteroidetes*) была у них достоверно выше, чем у пациентов с нормальным весом. Такие же данные получены другими авторами [4]. Многие пищевые белки, углеводы и растительная клетчатка не переваривают-ся человеческими пищеварительными ферментами и не всасываются в тонкой кишке, а перевариваются бактериями в толстой кишке до короткоцепочечных жирных кислот, водорода, метана и углекислого газа. Бактерии *Prevotellaceae* являются специфичными для ожирения, поскольку ферментируют углеводы и белки, продуцируя ацетат и водород, увеличивая извлечение энергии из пищи. У страдающих ожирением людей повышается представленность не только бактерий, принадлежащих к *Prevotellaceae*, но и метаногенных *Archea*, принадлежащих к *Methanobacteriales*. Считается, что *Archea* являются единственным биологическим источником метана на нашей планете. Наличие метана в выдыхаемом воздухе является неблагоприятным признаком развития тяжелого ожирения у людей с избыточным весом. Утилизируя водород и другие конечные продукты ферментации полисахаридов, *Archea* повышают эффективность усвоения пищи микробами и выработку дополнительной энергии. *Archea* поддерживают размножение анаэробных бактерий, среди которых достаточно патогенов человека. Самой многочисленной *Archea* в толстой кишке человека является *Methanobrevibacter smithii*.

Значимым результатом исследования H. Zhang и соавт. [24] является обнаружение повышенного количества *Archea* (*Methanobacteriales*) у пациентов с ожирением в отличие от лиц с нормальным весом и перенесших ГШ при использовании ПЦР-диагностики в реальном времени. Они также выявили снижение количества *Clostridia* и метан-образующих микробов со значительным повышением бактерий, принадлежащих к *Gammaproteobacteria* (96,2% которых являются членами семейства *Enterobacteriaceae*), после проведения ГШ. В целом послеоперационная микробиота была богата такими бактериями, как *Enterobacteriaceae, Fusobacteriaceae* и *Akkermansia*. Представленность *Verrucomicrobia*, наоборот, была низкой в отличие от пациентов с ожирением и нормальным весом. Авторы связывали эти изменения как с последствиями хирургического вмешательства, так и с изменением характера питания и пищеварения в послеоперационном периоде.

После бариатрических операций меняются привычные для микрофлоры условия среды обитания. Изменения заключаются в увеличении pH кишечника в результате анатомической перестройки желудочно-кишечного тракта: теряется прямая стимуляция пищей секреции соляной кислоты, меняется содержание кислорода и концентрация желчных кислот, которые доставляются в толстую кишку. В свою очередь изменение внутрипросветного pH влечет за собой изменение состава микрофлоры. В исследованиях *in vitro* обнаружено, что количество грамотрицательных бактерий (представителей *Bacteroidetes*, в частности семейства *Prevotellaceae*) увеличивается при слабокислом pH, а грамположительных и *Actinomycetes* – не меняется [25]. Такие же изменения pH толстой кишки наблюдаются при нарушении процессов ферментации (диета с низким содержанием пищевых волокон, безглютеновая диета, лечение антибиотиками, нарушение кишечного транзита и т.д.) [26, 27]. Сохранение кислой среды в основном зависит от синтеза микробами “кислотных” метаболитов (бутират, лактат, сукцинат, формиат) [28]. Таким образом, кислая среда (pH 5,5–6,0) кишки ассоциируется с бутиратом, а повышение pH выше 6,5 – пропионатом, ацетатом за счет *Bacteroidetes*, конкурирующих с бутират-продуцирующими

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2019
© Russian association of endocrinologists, 2019

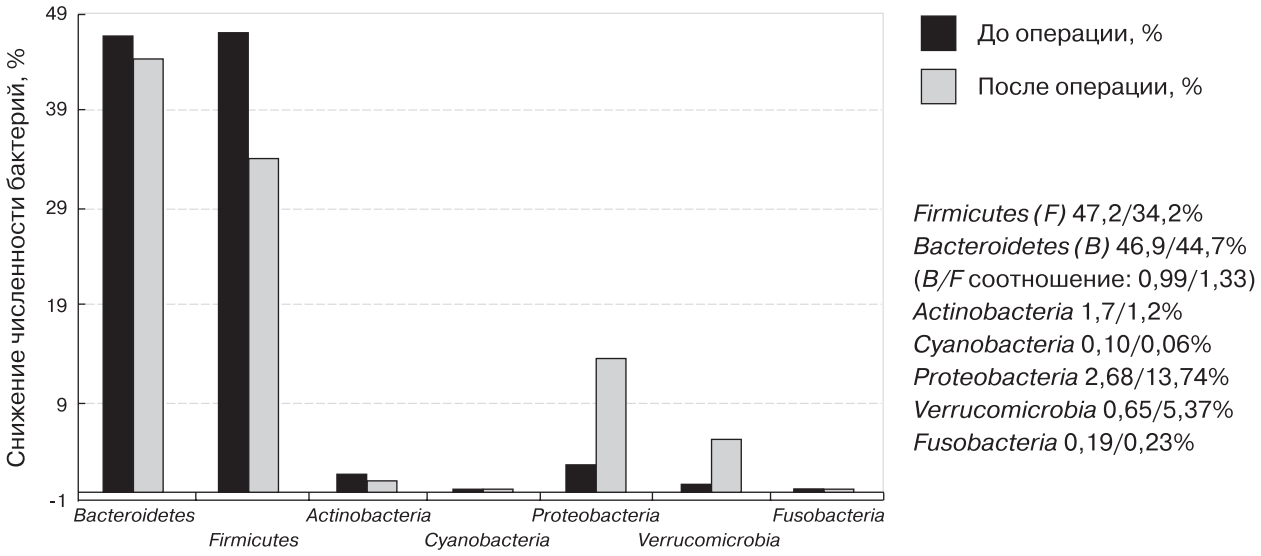

Рис. 1. Таксономический состав микробиоты кишечника до и после гастрошунтирования (адаптировано по Graessler J. и соавт., 2013 [30]).

бактериями за пищевые субстраты. Постдиетические или постоперационные изменения pH в сторону щелочного приводят также к росту *Escherichia coli*, снижению количества молочнокислых бактерий *Lactobacillus/Leuconostoc/Pediococcus* и *Bifidobacterium*, снижение которых в свою очередь усугубляет ситуацию в силу отсутствия нейтрализации щелочных и выработки собственных кислых метаболитов [29].

J. Graessler и соавт. анализировали состав МК до и через 3 мес после проведения ГШ [30]. В исследование были включены 6 пациентов с ожирением и СД2 в возрасте 38–53 лет, с индексом массы тела (ИМТ) 40,9–52,1 кг/м^2. Через 3 мес после хирургического вмешательства у всех пациентов обнаружено снижение ИМТ на 15–32% от исходного показателя. Также выявлено снижение систолического (у 5/6), диастолического артериального давления (у всех), уровня триглицеридов (у 5/6), общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (у всех). Дооперационный анализ таксономического состава выявил высокий индекс альфа-разнообразия (показатель, определяющий многообразие флоры), что характеризует микробиоту этих пациентов как потенциально более устойчивую к внешнему воздействию. Наиболее распространенными были бактерии, принадлежащие к *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*. После проведения ГШ выявлено снижение численности *Firmicutes* (с 47,2 до 34,2%), *Bacteroidetes* (с 46,9 до 44,7%), *Actinobacteria* (с 1,7 до 1,2%) и *Cyanobacteria* (с 0,1 до 0,06%) и увеличение *Proteobacteria* (с 2,68 до 13,74%), *Verrucomicrobia* (с 0,65 до 5,37%) и *Fusobacteria* (с 0,19 до 0,23%) (рис. 1).

Изменения состава были также на уровне видов: увеличение представленности *Akkermansia muciniphila, Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* и уменьшение *F. prausnitzi, Eubacterium rectale* и *Dialister invisus*. Видовые изменения согласуются с изменениями на уровне родов: уменьшение количества *Faecali bacterium* и *Eubacterium*, увеличение – *Akkermansia* и *Escherichia*. Таким образом, после проведения ГШ выявлено увеличение численности *Proteobacteria* с одновременным уменьшением *Firmicutes* (p = 0,02). Увеличение концентрации кислорода после проведения ГШ приводит к увеличению факультативных анаэробов и уменьшению облигатных анаэробов. Большинство видов фила *Proteobacteria* относятся к факультативным анаэробам, в то время как в составе *Firmicutes* доминируют облигатные анаэробные бактерии [31].

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2019
© Russian association of endocrinologists, 2019

Такие же данные получены в исследовании V. Tremaroli и соавт. [32]. Авторы проанализировали состав МК женщин после ГШ (n = 7) и вертикальной гастропластики (ВГ) (n = 7) с медианой времени от проведенной операции до включения в исследование 9 лет и женщин с ожирением (n = 7), по ИМТ сопоставимых с дооперационными показателями прооперированных пациенток. Поскольку состав МК прооперированных женщин не был исследован до хирургического вмешательства, с целью оценки долгосрочных результатов их состав микробиоты сравнивали с составом контрольной группы. На основании схожих изменений микробиоты после ГШ и ВГ авторы указали на длительное сохранение характерных послеоперационных модуляций ее состава независимо от динамики ИМТ. Было обнаружено увеличение представленности бактерий *Gammaproteobacteria* (тип *Proteobacteria*) – *Escherichia, Klebsiella* и *Pseudomonas* и уменьшение – *Firmicutes* (*Clostridium difficile, Clostridium hiranonis* и *Gemella sanguinis*). Авторы считали значимым увеличение количества *Escherichia coli* и *Bifidobacterium*, что может быть обусловлено изменением pH среды. Схожие результаты обнаружены в исследовании J.-P. Furet, где спустя 3 мес после ГШ выявлено снижение числа *Lactobacillus/ Leuconostoc/Pediococcus* и *Bifidobacterium* по сравнению с контрольной группой [29].

Для подтверждения своих выводов V. Tremaroli и соавт. [32] трансплантировали бактерии из кишечника женщин в кишечник лабораторных безмикробных мышей. Мыши, получившие бактерии от женщин после ГШ, прибавляли в весе на 43% меньше, после ВГ – на 26% меньше, чем те, что получили микробиоту от контрольной группы. Интересен тот факт, что мыши с микробиотой от оперированных женщин имели более низкий дыхательный коэффициент, что указывает на снижение использования углеводов и увеличение использования жиров в качестве энергии. Возможно, этим объясняется разница в ассимиляции жира между группами мышей. Авторы предположили, что вместо бариатрической хирургии можно использовать определенные сообщества микробов для снижения веса, однако какие из тысяч видов оказывают такой эффект, остается обсуждаемым вопросом.

Долгосрочные (с 2011 по 2014 г.) послеоперационные изменения микробного разнообразия описаны и в исследовании Z.E. Ilhan и соавт., опубликованном в 2017 г. Пациенты были разделены на 4 группы: в I группу вошли пациенты после ГШ (n = 24), во II – после РБЖ (n = 14), в III – пациенты с нормальным весом (n = 10) и в IV – пациенты с ожирением, планирующие проведение бариатрической операции (n = 15) [33]. Анализ суточного количества потребляемых калорий показал, что, несмотря на одинаковый калораж, снижение веса в группе ГШ было достоверно больше, чем в группе РБЖ. Микробиомные изменения характеризовались увеличением представленности *Bacilli, Gammaproteobacteria, Fusobacteria* и *Flavobacteria* после бариатрических операций по сравнению с неоперированными пациентами. Эти данные подтверждают результаты предыдущих исследований, согласно которым количество *Gammaproteobacteria* и *Fusobacteria* увеличивается после операции [24, 30, 33, 34]. В группе ГШ индекс альфа-разнообразия был более высоким, чем в группах РБЖ и ожирения ($p < 0,05$). Минимальные значения данного индекса выявлены в группе ожирения, что согласуется с данными P.J. Turnbaugh и соавт. [35] и J. Qin и соавт. [36].

Аналогичные результаты получены в экспериментальной работе A. Liou и соавт. [37]. Авторы исследовали мышей после ГШ (группа ГШ); мышей, имеющих свободный доступ (ad libitum) к корму и подвергшихся ложной операции (группа SHAM), и мышей, подвергшихся ложной операции с последующим ограничением калоража пищи (на 25% меньше калорий) для достижения веса, приближенного к результатам мышей после ГШ (группа WMS). В ходе исследования были оценены состав микробиоты кишечника и метаболический статус (глюкоза, инсулин и триглицериды крови, индекс HOMA), также оценивалась динамика изменения веса в течение 15 нед. В течение первых 3 нед после ГШ мыши потеряли 29 ± 1,9% от исходного веса и за период наблюдения больше не набирали. Напротив, у мышей группы SHAM

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2019
© Russian association of endocrinologists, 2019

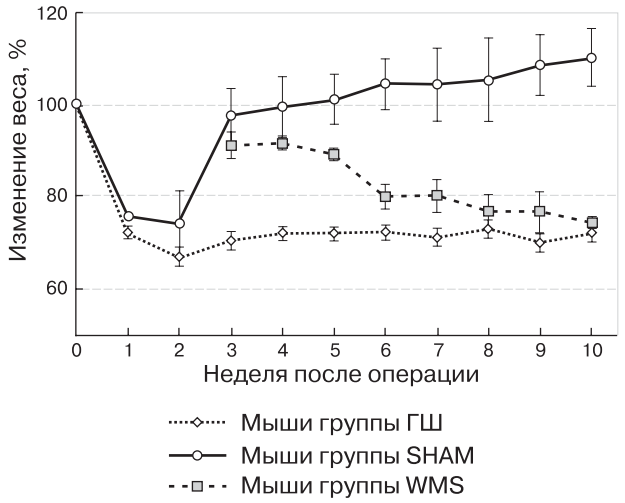

Рис. 2. Динамика веса мышей в экспериментальных группах (адаптировано по Liou A.P. и соавт., 2013 [37]): ГШ — гастрошунтирование; SHAM – мыши, имеющие свободный доступ (ad libitum) к корму и подвергшиеся ложной операции; WMS – мыши, подвергшиеся ложной операции с последующим ограничением калоража пищи.

выявлен набор веса в течение первых 2–3 нед после операции (с 32,8 ± 0,5 до 42,2 ± 2,1 г через 5 нед, p = 0,007) (рис. 2).

В группе ГШ выявлено снижение концентраций глюкозы и инсулина крови натощак по сравнению с мышами из группы SHAM. В группе WMS потеря веса, связанная с ограничением калоража пищи, дала аналогичное снижение гликемии и инсулина, однако улучшение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину оказалось более выраженным после проведения ГШ. Полученные данные подтверждают, что бариатрическая операция оказывает влияние на метаболизм, независимое от снижения массы тела [38]. Улучшение метаболического статуса после ГШ было обусловлено увеличением численности *Gammaproteobacteria* (*Escherichia*) и *Verrucomicrobia* (*A. muciniphila*) относительно исходных показателей. Изменения микробиоты были обнаружены по всей длине желудочно-кишечного тракта, но наиболее заметные были в отделе кишечника, расположенного ниже места хирургического вмешательства. *Akkermansia muciniphila* посредством деградации муцина производит различные продукты ферментации, которые могут быть энергетическим субстратом для других бактерий и для тканей самого организма, помогает снижать риск ожирения, СД2, снижая уровень глюкозы крови, улучшая инсулиночувствительность тканей и вызывая здоровое распределение жира в организме [39].

Короткоцепочечные жирные кислоты

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – основной конечный продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков. Они вырабатываются в основном анаэробными бактериями. К КЦЖК относятся масляная, пропионовая, уксусная кислоты, которые образуются при анаэробном брожении углеводов, – так называемые неразветвленные КЦЖК, и разветвленные изволериановая и изомасляная кислоты, образующиеся в результате деградации белков [40]. Выявлено, что представители бактерий *Bacteroidetes* главным образом синтезируют ацетат и пропионат, тогда как бутират-продуцирующими являются представители *Firmicutes*, такие как *Eubacterium rectale/Roseburia spp.* и *Faecalibacterium prausnitzii* и т.д. [41–43]. Масляная кислота (бутират) является главным источником энергии для энтероцитов, обеспечивая их энергией почти на 70%. Бутират также влияет на укрепление эпителиального барьера кишечника, уменьшает как местное, так и системное воспаление и снижает риск развития рака. Пропионовая и уксусные кислоты, циркулирующие в крови, служат индикатором нормального состояния микробиоты, кишечного гомеостаза (баланс Tregs/Thelper тип 17) и общего состояния здоровья человека [4]. КЦЖК участвуют в регуляции метаболизма липидов, глюкозы, влияют на чувствительность к инсулину в адипоцитах и периферических органах путем активации сопряженных с G-белком рецепторов (GPR43, GPR41) или, по-другому, рецепторов свободных жирных кислот (FFAR 2 и 3). КЦЖК через GPR43, представленные на нейтрофилах, могут запускать каскад реакций, стимулирующих иммунную систему организма-хозяина и усиливающих апоптоз, миграцию клеток. Высокая экспрессия мРНК FFAR2 обнаружена в иммунных клетках, жировой

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2019
© Russian association of endocrinologists, 2019

ткани, костном мозге, селезенке, поджелудочной железе и L-клетках подвздошной кишки (синтез глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY) [45, 46]. Экспрессия FFAR3 выявлена в адипоцитах, где они участвуют в синтезе лептина, а также на L-клетках подвздошной кишки [47]. Таким образом, КЦЖК, взаимодействуя с FFAR 2 и 3 типа, способствуют синтезу основных инкретинов в ответ на поступление пищи (углеводов) в кишечник. С другой стороны, установлено, что бутират напрямую активирует экспрессию генов, задействованных в глюконеогенезе в клетках кишечника, посредством циклического аденозинмонофосфат-зависимого механизма, а пропионат и в большей степени ацетат влияют на углеводный и жировой обмен через взаимодействие с FFAR3 парасимпатической нервной системы, активируя ее и усиливая секрецию инсулина и грелина [48].

КЦЖК оказывают также влияние на метаболизм липидов путем активации цАМФ-зависимой протеинкиназы-А напрямую, увеличивая соотношение АМФ/АТФ, либо через взаимодействие с FFAR. Установлено, что в адипоцитах ацетат и пропионат ингибируют липолиз посредством активации FFAR2. Такое ингибирование связано с инактивацией ТАГ-чувствительной липазы (ключевого фермента, контролирующего липолиз в жировой ткани), гидролизующей триглицериды до жирных кислот и глицерола [49]. Также показано, что пропионат снижает скорость синтеза холестерина за счет снижения активности гидроксиметилглутарил-КоА – фермента, участвующего в синтезе холестерина в печени [50].

Хорошо изучен противовоспалительный эффект бутирата, который обусловлен подавлением активности NF-kB – ядерного фактора, контролирующего иммунный ответ и отвечающего за продукцию противовоспалительных цитокинов. Помимо всего КЦЖК подавляют рост и размножение патогенных штаммов, способствуя сохранению равновесия микрофлоры. Все это происходит за счет поддержания слабокислого pH, при котором бутират-продуцирующие бактерии конкурируют с грамотрицательными бактериями [42].

В исследовании Z.E. Ilhan и соавт. [33] высокие концентрации ацетата, основного продукта ферментации углеводов, были обнаружены у пациентов с ожирением. После проведения ГШ концентрации бутирата и пропионата повысились и положительно влияли на гликемию и снижение массы тела. В группе пациентов после проведения ГШ по сравнению с группами пациентов с ожирением и после проведения БЖ соотношения бутират/ацетат и пропионат/ацетат оказались значительно выше. Из этого следует, что после ГШ состав микробиоты становится более обогащенным и создаются условия, способствующие накоплению неразветвленной КЦЖК – бутирата, а не ацетата. Таксономический анализ выявил повышенное количество таких бутират-синтезирующих бактерий, как *Itelicacterium* и *Roseburia*, в группе пациентов ГШ по сравнению с остальными группами ($p < 0,05$). После проведения ГШ также выявлено увеличение концентрации жирных кислот с разветвленной цепью (изобутират, изовалерат). Такие же данные получены V. Tremaroli и соавт. [32] у пациентов после проведения ГШ и ВГ по сравнению с контрольной группой. Однако послеоперационные концентрации пропионата были ниже по сравнению с контрольной группой. Повышение изовалерата и изобутирата положительно коррелировало с представленностью *Gammaproteobacteria* и *Bacili* после ГШ.

В экспериментальной работе на мышах A.P. Liou и соавт. [37] также выявили повышение уровня фекального пропионата после проведения ГШ. Обнаружено, что увеличение синтеза бутирата и пропионата связано с более активным снижением веса [51].

Заключение

Несомненно, бариатрические операции в настоящее время являются наиболее эффективным методом лечения морбидного ожирения. Развивающаяся мальабсорбция, изменения в метаболизме желчных кислот, pH желудка, метаболизме гормонов после бариатрических операций приводят к качественным и количественным изменениям микробиоты кишечника. В свою очередь изменения состава микробиоты кишечника

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2019
© Russian association of endocrinologists, 2019

влияют на энергетический гомеостаз. Полученные экспериментальные данные продемонстрировали, что индуцированные хирургическим вмешательством метаболомные и микробиомные модификации вносят большой вклад в снижение веса и улучшение метаболических процессов. Результаты этих исследований открывают новые возможности в лечении ожирения и поддержании веса с помощью формирования и поддержания здорового кишечного микробиома. Данная терапия может включать использование “здоровых” микробных сообществ в виде пробиотических средств или фекальной трансплантации, также метаболитов бактерий (КЦЖК), пребиотиков для увеличения разнообразия собственной флоры, при этом не заменяя физические упражнения и соблюдение диеты.

Дополнительная информация

Источник финансирования: поисково-аналитическая работа и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Л.В. Егшатян – разработка концепции, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Д.А. Кушханашхова – сбор материала, анализ информации, написание текста; Е.С. Ермилова – сбор материала, анализ информации, написание текста; Р.Г. Аскерханов – утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Список литературы (References)

1. Who.int [Internet]. Obesity and overweight [cited 2019 Jun 18]. Available from: doi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
2. Ng M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9945):766-781. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. – Т. 13. – №6. – С. 4-11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
4. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-1023. doi: https://doi.org/10.1038/4441022a.
5. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457(7228):480-484. doi: https://doi.org/10.1038/nature07540.
6. Wu X, Ma C, Han L, et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol*. 2010;61(1):69-78. doi: https://doi.org/10.1007/s00284-010-9582-9.
7. Egshatyan L, Kashtanova D, Popenko A, et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr Connect*. 2016;5(1):1-9. doi: https://doi.org/10.1530/EC-15-0094.
8. Sekelja M, Berget I, Naes T, Rudi K. Unveiling an abundant core microbiota in the human adult colon by a phylogroup-independent searching approach. *ISME J*. 2011;5(3):519-531. doi: https://doi.org/10.1038/ismej.2010.129.
9. Gummesson A, Carlsson LM, Storlien LH, et al. Intestinal permeability is associated with visceral adiposity in healthy women. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(11):2280-2282. doi: https://doi.org/10.1038/oby.2011.251.
10. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500(7464):541-546. doi: https://doi.org/10.1038/nature12506.
11. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013;500(7464):585-588. doi: https://doi.org/10.1038/nature12480.
12. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-1031. doi: https://doi.org/10.1038/nature05414.
13. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489(7415): 242-249. doi: https://doi.org/10.1038/nature11552.
14. Wells JCK. Is obesity really due to high energy intake of low energy expenditure? *Int J Obes.* 1998;22(11):1139-1140. doi: https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800776.
15. Бабенко А.Ю., Неймарк А.Е., Анисимова К.А., Гринева Е.Н. Эффекты бариатрических операций на уровень гормонов, регулирующих массу тела. В чем основа успеха? // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11. – №4. – С. 3-11. [Babenko AYu, Neymark AYe, Anisimova KA, Grineva EN. Effects of bariatric surgery on the level of hormones that

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2019
© Russian association of endocrinologists, 2019

regulate body weight. What is the basis of success? *Obesity and metabolism.* 2014;11(4):3-11. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/omet201443-11.
16. Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, et al. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *Am J Med.* 2009; 122(12):1106-1114. doi: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.06.006.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. – 8-й выпуск. // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №1S. – С. 1-121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. 8th ed. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1-121. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/dm20171s8.
18. Yska JP, van Roon EN, de Boer A, et al. Remission of type 2 diabetes mellitus in patients after different types of bariatric surgery: a population-based cohort study in the United Kingdom. *JAMA Surg.* 2015;150(12):1126-1133. doi: https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.2398.
19. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg.* 2015;25(10):1822-1832. doi: https://doi.org/10.1007/s11695-015-1657-z.
20. Салухов В.В., Ильинский Н.С., Васильев Е.В., и др. Возможности метаболической хирургии в лечении сахарного диабета 2 типа у больных с алиментарным ожирением 1 степени. // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – №1. – С. 15-25. [Salukhov VV, Ilinskii NS, Vasil'ev EV, et al. Possibilities of metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with grade 1 alimentary obesity. *Diabetes mellitus.* 2018;21(1):15-25. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/dm9292.
21. Окороков П.Л., Васюкова О.В., Дедов И.И. Бариатрическая хирургия в лечении морбидного ожирения у подростков (обзор литературы). // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – №3. – С. 25-32. [Okorokov PL, Vasyukova OV, Dedov II. Bariatric surgery in the treatment of morbid obesity in adolescents (literature review). *Problems of endocrinology.* 2016;62(3):25-32. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/probl201662325-32.
22. Korner J, Inabnet W, Febres G, et al. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(7):786-795. doi: https://doi.org/10.1038/ijo.2009.79.
23. Dixon JB, Lambert EA, Lambert GW. Neuroendocrine adaptations to bariatric surgery. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418 Pt 2:143-152. doi: https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.05.033.
24. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(7):2365-2370. doi: https://doi.org/10.1073/pnas.0812600106.
25. Duncan SH, Louis P, Thomson JM, Flint HJ. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2009;11(8):2112-2122. doi: https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01931.x.
26. Shin R, Suzuki M, Morishita Y. Influence of intestinal anaerobes and organic acids on the growth of enterohaemorrhagic Escherichia coli O157:H7. *J Med Microbiol*. 2002;51(3): 201-206. doi: https://doi.org/10.1099/0022-1317-51-3-201.
27. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Nunez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol.* 2013;14(7):685-690. doi: https://doi.org/10.1038/ni.2608.
28. Kettle H, Donnelly R, Flint HJ, Marion G. pH feedback and phenotypic diversity within bacterial functional groups of the human gut. *J Theor Biol.* 2014;342:62-69. doi: https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2013.10.015.
29. Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010;59(12):3049-3057. doi: https://doi.org/10.2337/db10-0253.
30. Graessler J, Qin Y, Zhong H, et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(6):514-522. doi: https://doi.org/10.1038/tpj.2012.43.
31. Li JV, Ashrafian H, Bueter M, et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut.* 2011;60(9):1214-1223. doi: https://doi.org/10.1136/gut.2010.234708.
32. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, et al. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab.* 2015;22(2):228-238. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.009.
33. Ilhan ZE, DiBaise JK, Isern NG, et al. Distinctive microbiomes and metabolites linked with weight loss after gastric bypass, but not gastric banding. *ISME J.* 2017;11(9):2047-2058. doi: https://doi.org/10.1038/ismej.2017.71.
34. Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010;59(12):3049-3057. doi: https://doi.org/10.2337/db10-0253.
35. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2008;3(4): 213-223. doi: https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.02.015.
36. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65. doi: https://doi.org/10.1038/nature08821.
37. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM, Jr., et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med.* 2013;5(178):178ra141. doi: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005687.
38. Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, et al. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4656-4663. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2008-1030.

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2019
© Russian association of endocrinologists, 2019

39. Lukovac S, Belzer C, Pellis L, et al. Differential modulation by Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids. *MBio.* 2014;5(4). doi: https://doi.org/10.1128/mBio.01438-14.
40. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature.* 2009;461(7268):1282-1286. doi: https://doi.org/10.1038/nature08530.
41. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc.* 2003;62(1):67-72. doi: https://doi.org/10.1079/PNS2002207.
42. Kumari R, Ahuja V, Paul J. Fluctuations in butyrate-producing bacteria in ulcerative colitis patients of North India. *World J Gastroenterol.* 2013;19(22):3404-3414. doi: https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i22.3404.
43. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(43):16731-16736. doi: https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105.
44. von Engelhardt W, Bartels J, Kirschberger S, et al. Role of short-chain fatty acids in the hind gut. *Vet Q.* 1998; 20(sup3):52-59. doi: https://doi.org/10.1080/01652176.1998.9694970.
45. Regard JB, Sato IT, Coughlin SR. Anatomical profiling of G protein-coupled receptor expression. *Cell.* 2008;135(3): 561-571. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.040.
46. Vangaveti V, Shashidhar V, Jarrod G, et al. Free fatty acid receptors: emerging targets for treatment of diabetes and its complications. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2010;1(4): 165-175. doi: https://doi.org/10.1177/2042018810381066.
47. Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(4):1045-1050. doi: https://doi.org/10.1073/pnas.2637002100.
48. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*. 2014;156(1-2):84-96. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.016.
49. Al-Lahham SH, Peppelenbosch MP, Roelofsen H, et al. Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801(11):1175-1183. doi: https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.07.007.
50. Bush RS, Milligan LP. Study of the mechanism of inhibition of ketogenesis by propionate in bovine liver. *Can J Anim Sci.* 1971;51(1):121-127. doi: https://doi.org/10.4141/cjas71-016.
51. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ, Jr., et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One.* 2012;7(4):e35240. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240.

Информация об авторах (Authors info)

***Егшатян Лилит Ваниковна**, к.м.н. [**Lilit V. Egshatyan**, MD, PhD]; адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [address: 20/1 Delegatskaya str., 127473, Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8817-1901; eLibrary SPIN: 4552-5340; e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru

Кушханашхова Дана Аслановна ординатор ГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова”, Москва, Российская Федерация. [**Dana A. Kushkhanashkhova**, resident physician]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1598-624X; e-mail: dana.kuch@mail.ru

Ермилова Екатерина Сергеевна ординатор ГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова”, Москва, Российская Федерация. [**Ekaterina S. Ermilova**, resident physician]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2735-9008; e-mail: kate93@bk.ru

Аскерханов Рашид Гамидович, к.м.н. [**Rashid G. Askerkhanov,** MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6266-5855; eLibrary SPIN: 1049-7831; e-mail: askerkhanov@gmail.com

Как цитировать

Егшатян Л.В., Кушханашхова Д.А., Ермилова Е.С., Аскерханов Р.Г. Микробиота кишечника у пациентов с ожирением и после бариатрических операций. // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13. – №1. – С. 5-16. doi: https://doi.org/10.14341/serg10112

To cite this article

Egshatyan LV, Kushkhanashkhova DA, Ermilova ES, Askerkhanov RG. Gut microbiota in obese patients and after bariatric surgery. *Endocrine surgery.* 2019;13(1): 5-16. doi: https://doi.org/10.14341/serg10112

Рукопись получена: 18.02.2019. **Рукопись одобрена:** 31.05.2019. **Опубликована online:** 13.07.2019.
Received: 18.02.2019. **Accepted:** 31.05.2019. **Published online:** 13.07.2019.

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2019
© Russian association of endocrinologists, 2019