

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616-056.52-089(048.82)

А. Е. Неймарк, Ю. И. Седлецкий, К. А. Анисимова

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В. М. Седов), ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Ключевые слова: бариатрические операции, метаболический синдром, лептин, адипонектин, глюкагоноподобный пептид, глюкозозависимый инсулинопотропный пептид, грелин

Ежегодно появляется всё больше работ о положительном воздействии бариатрических операций на различные звенья патофизиологических процессов при нарушении углеводного и липидного обменов. Открытие гормональной активности клеток жировой ткани, клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), инкретинового эффекта, а также изучение микрофлоры кишечника — всё это в скором времени может изменить наше представление о лечении клинических составляющих метаболического синдрома.

Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2015 г. примерно 2,3 млрд взрослых людей будут иметь избыточную массу тела и более, чем у 700 млн будет наблюдаться ожирение [43].

Бариатрическая хирургия, зародившаяся в 50-х годах XX в., стала неотъемлемой частью лечения ожирения, вошла в стандарты медицинской помощи во всём мире. Несмотря на то, что бариатрические операции в первую очередь были разработаны для стабильного снижения массы тела у людей с тяжёлыми формами ожирения, они иногда положительно влияли на течение сопутствующих заболеваний.

В 1978 г. Н. Buchwald совместно с Р. Варко опубликовал первую книгу, названную «Metabolic Surgery». В предисловии её впервые было дано определение термину метаболическая хирургия как хирургическая манипуляция, выполненная на здоровом органе или системе органов, с целью достижения биологического эффекта потенциальной медицинской выгоды.

Одним из первых направлений метаболической хирургии явилось частичное илеошунтирование, предложенное Н. Buchwald [10] для лечения гиперлипидемии. В одном из первых исследований, инициированном Н. Buchwald, «Программа хирургического контроля гиперлипидемии» было отмечено статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности на фоне снижения уровня холестерина после операции.

В 1995 г. W. Pories опубликовал статью о влиянии гастрощунтирования на сахарный диабет 2-го типа, где было

отмечено, что изменение уровня глюкозы происходит в первые недели после выполненной операции и не может быть связано со снижением массы тела. Ключевым механизмом в данном случае является взаимодействие пищи с клетками стенки кишечника, обладающими гормональной активностью [37].

Бариатрические операции приводили к ремиссии сопутствующих ожирению метаболических нарушений и позволили хирургам сформулировать принципы хирургической коррекции метаболического синдрома. Известно, что этот симптомокомплекс может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что в конечном итоге стало определять приоритетные направления выбора вида бариатрической операции в том или ином случае.

Все бариатрические операции по механизму действия можно разделить на следующие группы: 1) рестриктивные операции — гастрограничительные [установка внутрижелудочного баллона, бандажирование желудка (БЖ), продольная резекция желудка], т. е. лимитирующие возможный объём поступающей пищи; 2) шунтирующие или мальабсорбтивные операции [еюноилеошунтирование (ЕИШ)] исключают из пищеварения часть кишечника, тем самым ограничивая взаимодействие с ферментами и всасывание; 3) комбинированные операции [гастрощунтирование (ГШ), билиопанкреатическое шунтирование (БПШ)] сочетают в себе оба вышеперечисленных механизма.

Такое разделение основывалось исключительно на механистическом представлении и не объясняло все аспекты бариатрической хирургии.

Можно выделить несколько основных органов мишеней, воздействуя на которые, хирургические операции влияют на метаболические нарушения.

Жировая ткань является активным эндокринным органом и вырабатывает так называемые адипокины. К ним относятся: лептин, адипонектин, резистин, ангиотензин, ФНО, ИЛ-6. Тяжесть метаболических нарушений не зависит только от объёма жировой ткани, а связана в первую очередь с активностью единичного адипоцита [26]. Именно этим объяснены факты, когда пациенты с выраженным ожирением не имеют метаболических нарушений, а у пациентов с I–II степенью ожирения может развиваться метаболический синдром.

Сведения об авторах:

Неймарк Александр Евгеньевич (e-mail: sas_spb@mail.ru), Седлецкий Юрий Иванович (e-mail: sedletsky_spb@mail.ru),

Анисимова Кристина Александровна (e-mail: anismova-k-a@mail.ru),

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8

Любая из операций, приводящая к уменьшению объёма желудка, приводит к ограничению поступления калорий с пищей. Формируемый отрицательный энергетический баланс приводит к снижению избыточной массы тела за счёт жировой ткани. Средние показатели потери избыточной массы тела после хирургического лечения ожирения — не менее 40%. Таким образом, после бариатрических операций в результате уменьшения объёма жировой ткани изменяется её метаболическая активность [36].

Лептин (от гр. *leptos* — тонкий), гормон «голода», был одним из первых открытых адипокинов. В 1994 г. у мышей с ожирением была выявлена мутация *ob/ob*-гена, контролирующего экспрессию лептина. После введения лептина установлено, что у мышей с данной мутацией снижалась масса тела. Следует отметить, что адипоциты подкожно-жировой клетчатки вырабатывают в 2,5 раза больше лептина, чем висцеральный жир [35].

Лептин является адипокином, обеспечивающим афферентную сигнализацию в центральную нервную систему (ЦНС) о количестве жировой ткани. Специфическая транспортная система лептина позволяет ему легко проходить гематоэнцефалический барьер, оказывая свое влияние как на ЦНС, так и на периферии.

После бариатрических операций отмечается снижение уровня гормона лептина, коррелирующее со снижением массы тела [21]. Это уменьшает повреждающее действие лептина на эндотелий кровеносных сосудов, заключающееся в снижении релаксации артерий, усилении кальцификации сосудов и потенцировании протромботической агрегации тромбоцитов путем взаимодействия между лептином и его рецепторами, расположенными на тромбоцитах [2, 27]. Уменьшение действия симпатической нервной системы и сосудистого сопротивления после падения уровня лептина способствует снижению и стабилизации артериального давления. Кроме этого, снижение уровня лептина положительно влияет на репродуктивную функцию, благодаря прямому воздействию лептина на его рецепторы в яичниках [1].

Адипонектин, в отличие от других адипокинов, снижается при ожирении. Сниженный уровень адипонектина способствует развитию инсулинорезистентности [34], нарушению эндотелий-независимой вазодилатации, ишемической неоваскуляризации и приводит к диастолической дисфункции [38, 39]. Уровень адипонектина в плазме крови обратно пропорционален массе жировой ткани и индексу «объём талии/объём бедер» [4]. Таким образом, уровень адипонектина снижается при ожирении в отличие от других адипонектинов. После бариатрических операций отмечается значительное повышение концентрации адипонектина, что связывают с изменением метаболической активности адипоцитов, вследствие снижения избыточной массы тела [49]. Адипонектин ингибирует воспалительные процессы, связанные с атеросклерозом, подавляя экспрессию цитокинов в эндотелиальных клетках. Поэтому концентрация адипонектина в плазме отрицательно коррелирует с индексом атерогенности, который также снижается после бариатрических операций [3].

Вторым органом-мишенью следует считать органы пищеварения, клетки которых выделяют биологически активные вещества в ответ на пищевую стимуляцию. Одним из основных является инкретиновый эффект. Впервые этот термин был использован в 1964 г. при описании следующего физиологического эффекта — поступление глюкозы через рот вызывало значительно большую секрецию инсулина, нежели при введении глюкозы внутривенно [19]. К таким

веществам относятся, в первую очередь, гормоны, выделяемые L-клетками подвздошной кишки — глюкагоноподобный пептид (GLP-1), K-клетками тощей кишки — глюкозозависимый инсулиотропный пептид (GIP), P- и D-клетками слизистой оболочки желудка — грелин.

GLP-1 и GIP стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина, обладают цитопротективным свойством, благодаря пролиферации β -клеток поджелудочной железы. За счёт рецепторов к GLP-1 и GIP увеличиваются экспрессия глюкозотранспортных генов и метаболизм глюкозы в тканях. GLP-1 вызывает замедление эвакуации из желудка, что препятствует развитию гипогликемии после приёма пищи, ингибирует выработку соляной кислоты и глюкагона, ускоряет чувство насыщения [47]. В отличие от GIP, GLP-1 улучшает функции миокарда, а также эндотелия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Кроме этого, вызывают интерес исследования нейропротективного действия, обусловленного наличием рецепторов в клетках нервной ткани [17].

РYY синтезируется и секретируется L-клетками в дистальных отделах подвздошной кишки. Его секрецию стимулируют питательные вещества, в большей степени жиры. Этот пептид, воздействуя на многочисленные рецепторы, уменьшает чувство голода и количество потребляемой пищи [18]. Центральное действие РYY объясняют воздействием на рецепторы Y2 дугообразных ядер гипоталамуса, посредством свободного прохождения через гематоэнцефалический барьер, что приводит к снижению аппетита [41]. Влияние РYY на пищеварение заключается в замедлении моторики ЖКТ и снижении желудочной и желчной секреции [6].

Достижение нормогликемии после ГШ и БПШ у 80,3 и 95,1% пациентов соответственно [10, 11] объясняется совокупностью рестриктивного компонента, мальабсорбтивного компонентов и изменением постпрандиального уровня гастроинтестинальных гормонов, часть которых являются инкретинами — гормонами, способными стимулировать секрецию инсулина. Эти гормоны секретируются эндокринными клетками слизистой оболочки дистального отдела тонкой кишки после местного воздействия углеводов пищи. В отличие от клеток эндокринных желез, эти клетки не объединены в железистую структуру, а расположены среди других клеток слизистого слоя. После ГШ повышается постпрандиальный уровень РYY, GLP-1 и GIP [48], это увеличение происходит уже через 2 дня после операции и, вероятно, связано с более быстрой доставкой глюкозы в подвздошную кишку [14]. Увеличение уровней РYY, GLP-1 и GIP после ЕИШ и БПШ сопровождается гипертрофией продуцирующих L-клеток подвздошной кишки [8, 9], что, в свою очередь, является ещё одним механизмом достижения стабильной ремиссии СД2. Известно, что, кроме стимуляции выделения инсулина, GLP-1 угнетает выделение глюкагона и уменьшает скорость опорожнения желудка, что замедляет пищеварение и препятствует развитию гипогликемии после приёма пищи.

Таким образом, увеличение уровней GLP-1 и РYY и отсутствием компенсаторного роста уровня грелина, влияющих не только на пищевое поведение, но и обмен глюкозы, рассматривается в пользу улучшения чувствительности к инсулину [7, 24].

Исследования показали, что после БЖ не наблюдается увеличения постпрандиального уровня GLP-1 [12]. Это связано с сохранением естественного пассажа пищи по всем отделам желудочно-кишечного тракта. Поэтому повышение

чувствительности тканей к инсулину после БЖ способствует потери массы тела в первые месяцы [16], что приводит к коррекции гипергликемии у 56,7% пациентов, и связано с уменьшением количества потребляемой пищи [10, 11].

В стабилизации достигнутой массы тела после хирургического лечения важное место занимает изменение уровня грелина, который секретируется клетками дна желудка и двенадцатиперстной кишки [20]. Он способен преодолевать гематоэнцефалический барьер, воздействуя на гипоталамус. Известно, что удаление грелин-продуцируемой зоны (дна желудка) может играть роль в механизме снижения уровня грелина натошак после продольной резекции желудка (ПРЖ) [28] и объяснять снижение массы тела, сопровождающееся уменьшением аппетита в течение первого года после операции [25]. Роль грелина в инициации приёма пищи установлена на основании увеличения его уровня до приёма пищи и подавления после приёма пищи, в зависимости от количества потребляемых калорий с пищей [12]. В пользу гипотезы участия грелина в долгосрочной регуляции массы тела рассматривается повышение уровня этого гормона после потери избыточной массы тела путем использования диет [15]. Увеличение уровня грелина натошак отмечается долгое время после БЖ [20, 40], такое изменение связано с потерей массы тела и индуцировано снижением калорийности пищи [42]. Учитывая, что грелин регулирует центр голода в гипоталамусе, иногда у пациентов растёт аппетит. Поэтому возникают трудности в соблюдении рекомендаций по питанию, что часто сопровождается переходом на приём сладкой, жидкой и высококалорийной пищи, потому что именно достаточный приём углеводов уменьшает содержание грелина и, соответственно, чувство голода, вызванное им. Это, в свою очередь, полностью нивелирует результаты БЖ.

Опубликованы противоречивые данные по изменению уровня грелина после ГШ: с одной стороны, результаты, подтверждающие уменьшение его уровня, не только натошак [15], но и после приёма пищи [33], или отсутствие изменений тощакового и постпрандиального уровней гормона грелина [25, 29, 40], а с другой — получены данные о повышении уровня грелина натошак [23] по сравнению с исходными значениями. Были предложены многочисленные объяснения, но окончательная причина возникшей разницы результатов не выяснена, что требует продолжения тщательного исследования этого вопроса.

Последние данные свидетельствуют о том, что микробные сообщества в кишечнике человека могут играть важную роль в патогенезе ожирения. В ходе исследований у мышей с ожирением обнаружен более низкий процент *Bacteroidetes* и пропорционально более высокий — *Firmicutes* [31]. В другом исследовании получены данные об изменении микрофлоры кишечника у пациентов после ГШ. Было отмечено значительное увеличение *Gammaproteobacteria* (96,2% из которых *Enterobacteriaceae*) и уменьшение *Firmicutes*. Такие результаты пока объясняют анатомическими и физиологическими изменениями пищеварения, а именно, изменение кислотности, вследствие рестриктивного компонента, укорочение длины тонкой кишки приводят к более быстрому прохождению химуса и перемещению микрофлоры в дистальные отделы кишечника [50]. На экспериментальных моделях была показана связь между кишечной микрофлорой, ожирением и метаболическими нарушениями [46]. Понимание, что микрофлора — важный компонент в регуляции выделения энергии из полученной пищи, пришло в опытах на мышках со стерильным кишечником, которые были более худые по

сравнению с мышками с нормальным кишечником, получающие при этом на 30% меньше пищи [5]. Более того, после пересадки мышам со стерильным кишечником нормальной микрофлоры они прибавляли 60% жировой ткани и обладали инсулинорезистентностью, несмотря на низкокалорийную диету [32]. Также несколько исследований показали важную роль микрофлоры в регуляции энергообмена триглицеридов и жирных кислот [46].

Ожирение у людей ассоциировано с нарушением состава кишечной микрофлоры [32, 45]. У пациентов с ожирением отмечалось снижение количества *Bacteroidetes* и увеличение числа *Firmicutes* по сравнению с худыми пациентами [46]. Было выявлено увеличение числа *Bacteroidetes* в кале у пациентов, снижающих массу тела в течение 1 года, на фоне гипокалорийной диеты [46]. По сравнению с худыми мышками с генетически индуцированным ожирением (лептинодефицитные мыши) имели уменьшенное число бактериоидов и увеличенное число *Firmicutes* в дистальных отделах кишки [30]. Также на животных моделях с диет-индуцированным ожирением было показано увеличение *Mollicutes* (класс *Firmicutes*), что было обратимо при назначении диеты для снижения массы тела [44]. Состав микрофлоры может зависеть от диеты, связан с разницей кишечной флоры у толстых и худых фенотипов и не зависит от массы тела [13, 22].

Бариатрическая хирургия способствует развитию новых подходов и направлений в лечении метаболического синдрома, основанных на регуляции и коррекции патогенетических механизмов нарушения различных видов обмена. Изучение всех этих механизмов позволяет не только объяснить полученные результаты, но и повысить эффективность бариатрических операций за счёт более точного определения показаний и возможного прогнозирования воздействия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Крапивина Н. А., Артымук Н. В., Тачкова О. А. Влияние некоторых гормонов пищевого поведения на репродуктивную функцию у женщин с ожирением // Вестн. НГ. Серия: биология и клиническая медицина. 2007. Вып. 3.
2. Кучер А. Г., Смирнов А. В., Каюков И. Г. и др. Лептин — новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек // Нефрология. 2005. № 1. С. 9–19.
3. Aprahamian T. A., Sam F. Adiponectin in cardiovascular inflammation and obesity // Int. J. Inflammation. 2011. Vol. 10. P. 8.
4. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999. Vol. 257. P. 79–83.
5. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut micro-biota as an environmental factor that regulates fat storage // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. P. 15718–15723.
6. Batterham R. L., Bloom S. R. The gut hormone peptide YY regulates appetite // Ann. N.-Y. Acad. Sci. 2003. Vol. 994. P. 162–168.
7. Boey D., Sainsbury A., Herzog H. The role of peptide YY in regulating glucose homeostasis // Peptides. 2007. Vol. 28. P. 390–395.
8. Borg C. M., le Roux C. W., Ghatei M. A. et al. Biliopancreatic diversion in rats is associated with intestinal hypertrophy and with increased GLP-1, GLP-2 and PYY levels // Obes. Surg. 2007. Vol. 17. P. 1193–1198.
9. Buchan A. M., Pederson R. A., Koop I. et al. Morphological and functional alterations to a sub-group of regulatory peptides in human pancreas and intestine after jejuno-ileal bypass // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1993. Vol. 17. P. 109–113.

10. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis // *J. A.M. A.* 2004. № 292. P. 1724–1737.
11. Buchwald H., Estok R., Fahrenbach K. et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Med.* 2009. № 122. P. 248–256.
12. Callahan H.S., Cummings D.E., Pepe M.S. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89, № 3. P. 1319–1324.
13. Cani P.D., Delzenne N.M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease // *Curr. Pharm. Des.* 2009. Vol. 15. P. 1546–1558.
14. Chaikomin R., Doran S., Jones L. et al. Initially more rapid small intestinal glucose delivery increases plasma insulin, GIP, and GLP-1 but does not improve overall glycemia in healthy subjects // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 289. P. 504–507.
15. Cummings D.E., Weigle D.S., Frayo R.S. et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery // *New Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346, № 21. P. 1623–1630.
16. Dixon J.B., O'Brien P.E., Playfair J. et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes // *J. A.M. A.* 2008. Vol. 299. P. 316–323.
17. Drucker D.J. The biology of incretin hormones // *Cell metabolism.* 2006. Vol. 3. P. 153–165.
18. Ekblad E., Sundler F. Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY // *Peptides.* 2002. Vol. 23. P. 251–261.
19. Elrick H., Stimmler L., Hlad C.J., Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1964. Vol. 24. P. 1076–1082.
20. Frühbeck G., Caballero A.D., Gil M.J. Fundus functionality and ghrelin concentrations after bariatric surgery // *New Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, № 3. P. 308–309.
21. Geloneze B., Tambascia M.A., Pareja J. C. et al. Serum leptin levels after bariatric surgery across a range of glucose tolerance from normal to diabetes // *Obesity Surgery.* 2001. Vol. 11. P. 693–698.
22. Hildebrandt M.A., Hoffmann C., Sherrill-Mix S.A. et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 137. P. 1716–1724.
23. Holdstock C., Engström B.E., Öhrvall M. et al. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* 2003. Vol. 88, № 7. P. 3177–3183.
24. Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1 // *Physiological rev.* 2007. Vol. 87. P. 1409–1439.
25. Karamanakos S.N., Vagenas K., Kalfarentzos F. et al. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study // *Ann. Surgery.* 2008. Vol. 247, № 3. P. 401–407.
26. Kim J.Y., De Wall E., Van, Laplante M. et al. Obesity associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue // *J. Clin. Investigation.* 2007. Vol. 117, № 9. P. 2621–2637.
27. Konstantinides S., Schafer K. et al. Leptin-dependent aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 8. P. 1533–1540.
28. Langer F.B., Hoda M.A., Bohdjalian A. et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels // *Obesity Surgery.* 2005. Vol. 15, № 7. P. 1024–1029.
29. Le Roux C.W., Aylwin S.J.B., Batterham R.L. et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters // *Ann. Surgery.* 2006. Vol. 243, № 1. P. 108–114.
30. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005. Vol. 102. P. 11070–11075.
31. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2005. Vol. 102. P. 11070–11075.
32. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature.* 2006. Vol. 444. P. 1022–1023.
33. Lin E., Gletsu N., Fugate K. et al. The effects of gastric surgery on systemic ghrelin levels in the morbidly obese // *Arch. Surgery.* 2004. Vol. 139, № 7. P. 780–784.
34. Maeda N., Shimomura I., Kishida K. et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 // *Nat. Med.* 2002. Vol. 8, № 7. P. 731–737.
35. Montague C.T., Prins J., Sanders B. et al. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution // *Diabetes.* 1997. Vol. 46. P. 342–347.
36. Nijhuis J., Dielen F.M.H., Buurman W. A. et al. Ghrelin, leptin and insulin levels after restrictive surgery: a 2-year follow-up study // *Obesity Surgery.* 2004. Vol. 14, № 6. P. 783–787.
37. Pories W.J., Macdonald K.G., Morgan E.J. et al. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-year follow-up // *Am. J. Clin. Nutr.* 1992. Vol. 55. P. 582–591.
38. Sam F., Duhaney T.A., Sato K. et al. Adiponectin deficiency, diastolic dysfunction, and diastolic heart failure // *Endocrinology.* 2010. Vol. 151, № 1. P. 322–331.
39. Shibata R., Ouchi N., Kihara S. et al. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of AMP-activated protein kinase signaling // *J. Biol. Chemistry.* 2004. Vol. 279, № 27. P. 28670–28674.
40. Stoeckli R., Clianda R., Langer I. et al. Changes of body weight and plasma ghrelin levels after gastric banding and gastric bypass // *Obesity Research.* 2004. Vol. 12, № 2. P. 346–350.
41. Strader A.D., Woods S.C. Gastrointestinal hormones and food intake // *Gastroenterology.* 2005. Vol. 128. P. 175–191.
42. Tschöp M., Smiley D.L. Ghrelin plasma levels // *Diabetes.* 2001. Vol. 50. P. 707–709.
43. Toouli J., Fried M., Khan A.G. et al. Global guideline obesity. World Gastroenter. Organization. 2009. P. 26–42.
44. Turnbaugh P.J., Backhed F., Fulton L. et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome // *Cell Host. Microbe.* 2008. Vol. 3. P. 213–223.
45. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins // *Nature.* 2009. Vol. 457. P. 480–484.
46. Turnbaugh P.J., Ridaura V.K., Faith J.J. et al. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnoto- biotic mice // *Sci. Transl. Med.* 2009. Vol. 1. P. 6–14.
47. Valverde I., Villanueva-Penacarrillo M.L., Malaisse W.J. Pancreatic and extrapancreatic effects of GLP-1 // *Diabetes Metab.* 2002. Vol. 28. P. 85–89.
48. Vincent R.P., le Roux C.W. Changes in gut hormones after bariatric surgery // *Clin. Endocrinol.* 2008. Vol. 69. P. 173–179.
49. Woelnerhanssen B., Peterli R., Steinert R.E. et al. Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy — a prospective randomized trial // *Surg. Obesity and Related Diseases.* 2011. Vol. 7. P. 561–568.
50. Zhanga H., DiBaise J.K., Zuccolac A. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass // *PNAS.* 2009. Vol. 106, № 7. P. 2365–2370.

Поступила в редакцию 19.06.2013 г.