

# Регуляция метаболических процессов, опосредованная кишечной микрофлорой

© Кравчук Е.Н., Неймарк А.Е., Гринева Е.Н., Галагудза М.М.

ФГБУ Северо-Западный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России,  
г. Санкт-Петербург

*Ожирение и метаболический синдром являются одной из основных проблем современного общества. Эпидемия ожирения ассоциирована с увеличением частоты развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Разработке методов борьбы с ожирением и его осложнениями посвящено огромное количество научных исследований. В последние годы внимание исследователей обращено в сторону изучения кишечной микрофлоры не только как возможного участника патологического процесса, но и вероятной мишени для терапевтического воздействия. По результатам недавних исследований (в основном на животных моделях) кишечная микрофлора вносит значимый вклад не только в экстракцию питательных веществ из поступающей пищи, но и в регуляцию энергетического обмена. В данном обзоре будет рассмотрена роль кишечной микрофлоры в метаболических процессах организма человека в целом, а также новейшие разработки по коррекции нарушений, характерных для ожирения и метаболического синдрома.*

**Ключевые слова:** кишечная микрофлора; ожирение; метаболический синдром; короткоцепочечные жирные кислоты; желчные кислоты

## The role of gut microbiota in metabolic regulation

Ekaterina N. Kravchuk, Alexander E. Neimark, Elena N. Grineva, Mikhail M. Galagudza

Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

*Obesity and metabolic syndrome are among the major problems of modern society. The increase in obesity is associated with a corresponding increase in type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. A huge amount of scientific research has been devoted to the development of methods to reduce obesity and its complications. In recent years, attention has shifted towards studying the intestinal microbiota not only as a possible component of the pathological process but also as a target of therapeutic intervention. Recent evidence, primarily from investigations in animal models, suggests that the intestinal microbiota affects nutrient acquisition and energy regulation. This review will discuss the role of the intestinal microbiota in metabolic processes as well as the latest developments on the improvement of disturbances specific to obesity and metabolic syndrome.*

**Keywords:** intestinal microbiota; obesity; metabolic syndrome; short-chain fatty acid; bile acid

Ожирение и метаболический синдром являются одной из основных проблем современного общества. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2014 г. около 13% населения мира страдало ожирением, а 39% — избыточным весом [1]. Основная опасность ожирения состоит в том, что оно является фактором риска развития таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [2, 3]. Именно поэтому борьба с ожирением сегодня — одна из важнейших целей здравоохранения в большинстве стран мира.

В течение последних десятилетий множество работ посвящено изучению как генетических факторов, так и влиянию окружающей среды и образа жизни на развитие ожирения. Изменение образа жизни — значительное снижение физической активности в сочетании с потреблением высококалорийной пищи, — стало бичом современного общества. Изменение образа жизни, в том

числе ограничение калорийности питания, не всегда приносит желаемый, а главное, стойкий результат [4]. Попытки фармакологической коррекции избыточного веса также не принесли значимого положительного эффекта и, кроме того, имели достаточно много побочных эффектов [5]. Неудачи на поприще консервативных методов лечения ожирения привели к развитию относительно нового направления — бариатрической хирургии, которая дает надежду на радикальное решение проблемы ожирения. Вместе с тем, известно, что большинство бариатрических вмешательств являются необратимыми и ассоциированы с невысоким, но достоверным риском.

Исследовательская работа, ориентированная на поиск и решение проблемы ожирения, продолжается. Одним из направлений стал поиск способа снизить поступление и усвоение энергетически богатой пищи в организм. В этом контексте пристальное внимание приковано к изучению микрофлоры кишечника. Предполагается, что триллионы бактерий, обитающих

Таблица 1

Наиболее распространенные типы и роды бактерий кишечной микрофлоры человека

Тип	Роды
<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcus</i>
<i>Clostridium</i>	
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Lactobacillus</i>	
<i>Enterococcus</i>	
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Desulfovibrio</i>
<i>Escherichia</i>	
<i>Helicobacter</i>	
<i>Verrucomicrobia</i>	-
<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>Cyanobacteria</i>	-
<i>Synergistes</i>	-

в кишечнике человека, могут регулировать экстракцию энергетических субстратов из пищи и энергетический баланс организма, таким образом, предрасполагая к развитию ожирения или защищая от него. Эта гипотеза была подтверждена в одном из наиболее ранних исследований Gordon J.I. и соавт., в котором они описали повышение содержания жира в организме крыс-гнотобионтов (безмикробных крыс) после трансплантации микрофлоры от крыс с ожирением [6].

В этом обзоре обсуждается влияние кишечной микрофлоры на развитие ожирения и метаболических нарушений.

## Кишечная микрофлора в норме

Желудочно-кишечный тракт является местом обитания  $10^{13}$ – $10^{14}$  микроорганизмов, большинство из которых представлено прокариотами (бактериями и археями), а меньшая часть – эукариотами (грибами). Интестинальные бактерии относятся к нескольким типам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*. Более подробно типы и роды наиболее распространенных бактерий кишечной микрофлоры представлены в табл. 1. Около 93% микробного сообщества кишечника составляют *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Колонизация кишечника микроорганизмами начинается сразу после рождения человека при кормлении и из окружающей среды. Чаще всего к возрасту двух лет экосистема кишечника стабилизируется и в течение последующей жизни меняется незначительно.

Оценка состава кишечной микрофлоры стала возможной только после разработки методики секвенирования ДНК напрямую из фекалий, ставшего «золотым стандартом» в идентификации видового разнообразия микрофлоры.

## Кишечная микрофлора и короткоцепочечные жирные кислоты

Учитывая количество микроорганизмов, обитающих в просвете желудочно-кишечного тракта человека, в на-

стоящее время микрофлору кишечника рассматривают как отдельный орган, имеющий весьма высокую метаболическую активность. Одной из основных функций микрофлоры является деградация углеводов, которые не были расщеплены в тонком кишечнике, так называемых неперевариваемых углеводов или пищевых волокон. Пищевые волокна в основном содержатся в цельнозерновых продуктах, фруктах и овощах. Бактерии кишечной микрофлоры экспрессируют большое количество ферментов, обеспечивающих деполимеризацию сложных углеводов. Основным конечным продуктом ферментации неперевариваемых углеводов являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), а именно уксусная, пропионовая и масляная. Большинство КЦЖК абсорбируются в толстом кишечнике и являются энергетическим субстратом для многих тканей организма. Например, КЦЖК служат одним из основных источников энергии для колоноцитов [7]. В то же время масляная и уксусная кислоты могут выступать в качестве энергетического субстрата во многих тканях организма, например, в мышцах, пропионовая кислота преимущественно включается в глюконеогенез в печени. Кроме того, уксусная кислота участвует в липогенезе.

КЦЖК не только участвуют в энергетическом обмене напрямую, но и выполняют сигнальную функцию, активируя G-протеин связанные рецепторы (GPR). GPR43, который также носит название «рецептор свободных жирных кислот 2» (free fatty receptor 2 (FFAR2)), является одним из основных для КЦЖК. Пропионовая кислота, по результатам исследований, – наиболее мощный активатор этого рецептора [8]. GPR43 экспрессируется в большинстве клеток желудочно-кишечного тракта, а также в жировой ткани и иммунных клетках. Высокая экспрессия этого рецептора обнаружена на L-клетках подвздошной и толстой кишки, продуцирующих глюкагоноподобный пептид-1 (Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) и пептид YY (PYY) [9]. Таким образом, КЦЖК модулируют секрецию инкретинов и регулируют наступление чувства насыщения, аппетит и накопление жира. Эти данные послужили основой для клинического исследования, в котором было подтверждено повышение выработки GLP-1 и PYY, снижение накопления жировой ткани у пациентов, получавших терапию пропионовой кислотой в течение 24 недель [10]. Результаты этого исследования представляют не только научный интерес, но и дают предпосылки для практического применения КЦЖК в медицине.

Кроме того, активация GPR43 усиливает иммунный ответ в отношении патогенной флоры в кишечнике и подавляет агрессию в отношении нормальной микрофлоры [11, 12].

Рецептор GPR41, известный как рецептор свободных жирных кислот 3 (free fatty receptor 3 (FFAR3)), экспрессируется в нейроэндокринных L-клетках, стимулируя выработку PYY и GLP-1 [13], а в адипоцитах усиливает синтез лептина [14]. Таким образом, КЦЖК могут осуществлять анорексигенный эффект. Кроме того, была доказана экспрессия GPR41 в клетках симпатических

ганглиев. Kimura I. и соавт. показали, что активация GPR41 пропионовой кислотой приводит к повышению частоты сердечных сокращений и расходу энергии у мышей [15]. При этом в условиях голодания происходила супрессия GPR41 и снижение расхода энергии. Эти данные подтверждают участие КЦЖК в поддержании энергетического гомеостаза в организме.

Экспериментальные исследования показали, что у животных-гнотобионтов отмечается значимое снижение уровня КЦЖК по сравнению с группой контроля [16]. Добавление солей масляной кислоты к высокожировой диете приводило к снижению инсулинорезистентности у животных [17]. У людей с ожирением, получавших диету с ограничением углеводов, было обнаружено снижение количества бутират-продуцирующих бактерий и концентрации масляной кислоты в кишечнике [18]. Таким образом, подтверждается значимая роль микробиоты, КЦЖК и особенностей питания в развитии ожирения и метаболических нарушений. Более того, рецепторы КЦЖК можно рассматривать как новые перспективные мишени в разработке диетических рекомендаций и фармакологических агентов для коррекции метаболических нарушений [19].

## Влияние микрофлоры кишечника на метаболизм желчных кислот

Желчные кислоты (ЖК) вырабатываются в печени, накапливаются и претерпевают конъюгацию в желчном пузыре и при употреблении жирной и белковой пищи поступают в кишечник. ЖК не только облегчают переваривание и всасывание жиров в кишечнике, они также являются сигнальными молекулами для ауторегуляции синтеза, конъюгации и транспорта ЖК (ауторегуляция), модулируют липидный, углеводный и энергетический обмен. ЖК активируют фарнезоидный X-рецептор (farnesoid X receptor, FXR), представленный в печени, кишечнике и почечной ткани. При активации FXR происходит не только подавление синтеза ЖК в печени по механизму отрицательной обратной связи, но и снижение уровня глюкозы крови [20] и выработки холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [21].

Не так давно был описан новый вид G-протеин связанных рецепторов для ЖК – TGR5, экспрессирующийся во многих тканях, в том числе в клетках иммунной системы, плаценты, желчного пузыря, печени и кишечника [22, 23]. В отличие от FXR, функциональные особенности TGR5 до сих пор не до конца ясны. Предполагается, что ЖК через TGR5 увеличивают расход энергии в бурой жировой ткани и скелетных мышцах, предотвращая или снижая развитие инсулинорезистентности и ожирения [24]. Также экспрессия TGR5 была выявлена в L-клетках кишечника, таким образом, ЖК могут стимулировать выработку GLP-1 [25].

При этом около 95% ЖК реабсорбируются в кишечнике [26]. Лишь небольшая часть ЖК выводится с фекалиями, что сопровождается деконъюгацией гли-

цин- и таурин-конъюгированных кислот при участии кишечной микрофлоры. Экспериментальные исследования подтвердили, что у безмикробных животных повышены экскреция ЖК и уровень конъюгированных ЖК [27]. Примечательным является то, что у безмикробных животных накапливается гораздо большее количество холестерина в печени, чем в контрольной группе, концентрация ЖК в желчи повышается в несколько раз, и абсорбция холестерина увеличивается не менее чем на четверть. Эти данные были получены еще в 1973 г. группой Westmann B.S. [28]. Более того, в недавних исследованиях выявлено, что таурин-конъюгированная муколевая кислота является ингибитором FXR, таким образом, благодаря деконъюгации при помощи микрофлоры достигается его активация [29]. Исходя из этих данных, можно сделать вывод, что для достижения метаболических эффектов ЖК необходимо присутствие микрофлоры.

## Ожирение и микрофлора кишечника

Давно известно, что состав микрофлоры меняется в зависимости от диеты. В экспериментах на животных высокожировая «западная» диета приводила к повышению содержания бактерий типа *Firmicutes* и снижению *Bacteroidetes* [30]. При этом данные исследований у людей разнятся. Часть из них подтверждают экспериментальные исследования [31, 32], в других не было найдено значимой разницы [33]. Также в части исследований было показано повышение количества *Bacteroidetes* относительно *Firmicutes* при ожирении [34]. Таким образом, единого мнения по поводу изменения состава микрофлоры на фоне ожирения у человека в настоящий момент не существует (табл. 2).

И все же, в экспериментальных исследованиях четко показано, что мыши-гнотобионты имеют сниженное по сравнению с контрольной группой количество жира, и у них не развивается индуцированное диетой ожирение [35, 36]. Колонизация кишечника безмикробных крыс микрофлорой от контрольной группы повышает количество жира на 50% и снижает чувствительность к инсулину [6]. Такие данные позволяют предполагать прямое воздействие кишечной микрофлоры на развитие

Таблица 2

Изменение состава микрофлоры кишечника у пациентов с ожирением и избыточной массой тела в сравнении с нормальной массой тела

Автор	Количество участников (n)	<i>Firmicutes</i>	<i>Bacteroidetes</i>
Ley R.E. [31]	12 ожирение 2 нормальный ИМТ	↑	↓
Turnbaugh P.J. [32]	54 пары близнецов	↔	↓
Duncan S.H. [33]	33 ожирение 14 нормальный ИМТ	↔	↔
Schwiertz A. [34]	33 ожирение 35 избыточный ИМТ 30 нормальный ИМТ	↓	↔

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

ожирения. Одной из основных теорий, объясняющих этот феномен, является предположение о более интенсивном извлечении энергии из пищи в присутствии микрофлоры, в частности из неперевариваемых волокон, основных источников КЦЖК. Эти данные идут вразрез с утверждением, испытанным временем, что повышенное потребление пищевых волокон обладает защитным эффектом в отношении ожирения. Тем более что КЦЖК, образуемые из пищевых волокон, стимулируют чувство насыщения и обладают анорексигенным эффектом. Таким образом, данная гипотеза требует дальнейшего изучения и проведения клинических исследований. Группой Backhed F. было выдвинуто предположение, что в скелетной мускулатуре и печени безмикробных крыс происходит активация АМФ-активируемой протеинкиназы, а также изменен обмен жирных кислот, что в совокупности защищает их от развития ожирения [35]. Эти результаты еще раз подтверждают сложность прямой экстраполяции экспериментальных данных на человека и необходимость дальнейших клинических исследований.

Более однозначные данные были получены при исследовании изменения микрофлоры кишечника на фоне соблюдения низкокалорийной диеты. Большинство авторов подтвердили снижение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* [31, 33, 37] (табл. 3). При этом в большинстве исследований использовалась диета с ограничением углеводов и повышенным количеством белка. Совсем недавно было опубликовано исследование на здоровых добровольцах, где доказано, что изменения в микрофлоре на фоне «белковой» диеты происходят очень быстро (в течение одного дня), а диета с повышенным количеством волокон, напротив, не оказывает значимого эффекта [38]. В другом же исследовании на пациентах с ожирением отмечалось повышение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* на фоне низкокалорийной диеты с добавлением растворимых пищевых волокон, являющихся субстратом для выработки КЦЖК [39]. Вероятно, имеет смысл изучение различных вариантов диет в отношении их влияния на микрофлору кишечника.

Существенный вклад в дальнейшее изучение влияния микрофлоры на ожирение и метаболический синдром внесло исследование, проведенное на людях по переносу микрофлоры от здоровых худых добровольцев к па-

циентам с ожирением и метаболическим синдромом [40]. В этом исследовании не было получено достоверных различий в массе тела, уровне глюкозы, гликированного гемоглобина, показателей липидного обмена, но стоит обратить внимание, что период наблюдения составил лишь 6 недель. При этом было достоверно показано снижение инсулинорезистентности.

Такой набирающий все большую популярность метод снижения веса, как бариатрическая хирургия, также, безусловно, влияет на микрофлору кишечника. В настоящий момент уже накоплены данные о том, как различные виды бариатрических операций могут влиять на состав микрофлоры. Гастрошунтирование, так же как соблюдение диетических ограничений, снижает соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, при этом было зафиксировано повышение количества третьего по распространенности типа бактерий – *Proteobacteria* [41, 42]. Впечатляющие результаты были получены в экспериментальном исследовании на мышах, в котором перенос микрофлоры от животных после гастрошунтирования безмикробным мышам приводил к снижению массы тела и жировой ткани по сравнению с контрольной группой [43]. Однозначного объяснения этому феномену нет, авторами было выдвинуто предположение об изменении метаболизма КЖЦК на фоне изменения состава микрофлоры. Неоспоримым остается лишь тот факт, что изменение состава микрофлоры после гастрошунтирования вносит вклад в снижение веса. Полученные данные, безусловно, должны быть подтверждены в клинических исследованиях.

Клиническое исследование по изменению состава микрофлоры после лапароскопической продольной резекции желудка показало снижение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, снижение распространенности бутират-продуцирующих бактерий по сравнению с низкокалорийной диетой с повышенным содержанием пищевых волокон [44]. Наиболее логичным объяснением такого явления представляется снижение калорийности рациона и снижение потребления пищевых волокон в пользу увеличения количества белка в рационе питания. Стоит обратить внимание на крайне небольшое количество участников этого исследования и исходно различное соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* в исследуемых группах. Имеет ли продольная резекция желудка прямое влияние на микрофлору кишечника, лишь предстоит выяснить.

Еще одним направлением исследований по влиянию на состав микрофлоры кишечника является применение антибактериальной терапии. Гипотеза представляется весьма логичной – если состав микрофлоры влияет на развитие ожирения и метаболических нарушений, то управляемое ее изменение при помощи антибиотиков может иметь положительный эффект. На животных было проведено несколько исследований, показавших влияние антибиотиков на ожирение и метаболические показатели. Так, было показано, что терапия ванкомицином, антибиотиком, активным в отношении грамположительных бактерий, например *Firmicutes*, повышала

Таблица 3

Изменение состава микрофлоры при снижении массы тела на фоне низкокалорийной диеты

Автор	Количество участников (n)	<i>Firmicutes</i>	<i>Bacteroidetes</i>
Ley R.E. [31]	12 ожирение 2 нормальный ИМТ	↓	↑
Duncan S.H. [33]	33 ожирение 14 нормальный ИМТ	↔	↔
Santacruz A. [37]	39 избыточный ИМТ/ ожирение	↓	↑
Damms-Machado A. [39]	5 ожирение	↑	↓

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

накопление жира у крыс [45]. В то же время сочетание ванкомицина и бацитрацина, снижавших одновременно распространенность и *Firmicutes*, и *Bacteroidetes*, приводило к снижению инсулинорезистентности [46]. Использование других антибиотиков, таких как препараты тетрациклинового ряда, способствовало повышению чувствительности тканей к инсулину [47]. При ретроспективной оценке последствий терапии ванкомицином у людей, перенесших инфекционный эндокардит, отмечалось статистически достоверное увеличение индекса массы тела, при этом снижение периферической, но не печеночной, инсулинорезистентности [48]. И наконец, в 2014 г. были опубликованы результаты исследования, в котором проводилась оценка изменений микрофлоры кишечника на фоне терапии ванкомицином. В соответствии со спектром действия препарата у пациентов происходило снижение распространенности грамположительных бактерий типа *Firmicutes* и компенсаторное повышение грамотрицательных бактерий типа *Bacteroidetes*, и при этом – снижение чувствительности периферических тканей к инсулину [49]. В настоящий момент требуется дальнейшее изучение влияния различных антибактериальных препаратов на состав микрофлоры с оглядкой на возможные метаболические эффекты такой терапии.

## Заключение

Борьба с ожирением сегодня – одна из важнейших

целей здравоохранения в большинстве стран мира. Лечение ожирения и его осложнений занимает одну из главенствующих позиций в современной науке, при этом эффективных методов все еще недостаточно [4, 5, 50]. Изучение микрофлоры кишечника с позиции влияния на ожирение и развития метаболического синдрома только начинается. В настоящий момент еще очень много разрозненных, зачастую противоречащих друг другу данных. При этом многообразие эффектов и путей влияния микрофлоры на метаболизм организма, с одной стороны, затрудняет изучение, а с другой – предоставляет заманчивые перспективы по разработке новых способов борьбы с ожирением и метаболическим синдромом.

## Дополнительная информация

### Финансирование работы

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №15-14-30012).

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов при написании статьи.

### Участие авторов

Кравчук Е.Н. – анализ литературы, написание текста, редакционная правка. Неймарк А.Е. – анализ литературы, написание текста. Гринева Е.Н. – анализ литературы, редакционная правка. Галагудза М.М. – анализ литературы, редакционная правка.

## Список литературы | References

1. Всемирная организация здравоохранения, Центр СМИ, Ожирение и избыточный вес, Информационный бюллетень N°311, пересмотр январь 2015 г. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> [Worldhealthorganization, Obesityandoverweight, FactsheetN°311, Updated January 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (in Russ)]
2. Zhang PY. Cardiovascular disease in diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(15):2205-2214.
3. Badrick E, Renehan AG. Diabetes and cancer: 5 years into the recent controversy. *Eur J Cancer*. 2014;50(12):2119-2125. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.032
4. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-234. doi: 10.1111/joim.12012
5. Cunningham JW, Wiviott SD. Modern obesity pharmacotherapy: weighing cardiovascular risk and benefit. *Clin Cardiol*. 2014;37(11):693-699. doi: 10.1002/clc.22304
6. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718-15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101
7. 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: 10.1080/01652176.1998.9694970
8. Le Poul E, Loison C, Struyf S, et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem*. 2003;278(28):25481-25489. doi: 10.1074/jbc.M301403200
9. 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: 10.1177/2042018810381066
10. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2015;64(11):1744-1754. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307913
11. Sina C, Gavrillova O, Forster M, et al. G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation. *J Immunol*. 2009;183(11):7514-7522. doi: 10.4049/jimmunol.0900063
12. 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: 10.1038/nature08530
13. Tazoe H, Otomo Y, Karaki S-i, et al. Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon. *Biomed Res*. 2009;30(3):149-156. doi: 10.2220/biomedres.30.149
14. 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: 10.1073/pnas.2637002100
15. Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(19):8030-8035. doi: 10.1073/pnas.1016088108
16. Høverstad T, Midvedt T. Short-chain fatty acids in germfree mice and rats. *J Nutr*. 1986;116(9):1772-1776.
17. Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. 2009;58(7):1509-1517. doi: 10.2337/db08-1637
18. Duncan SH, Belonguer A, Holtrop G, et al. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(4):1073-1078. doi: 10.1128/AEM.02340-06
19. Ichimura A, Hasegawa S, Kasubuchi M, Kimura I. Free fatty acid receptors as therapeutic targets for the treatment of diabetes. *Front Pharmacol*. 2014;5:236. doi: 10.3389/fphar.2014.00236
20. Zhang Y, Lee FY, Barrera G, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(4):1006-1011. doi: 10.1073/pnas.0506982103

21. Wei J, Qiu DK, Ma X. Bile acids and insulin resistance: implications for treating nonalcoholic fatty liver disease. *J Dig Dis.* 2009;10(2):85-90. doi: 10.1111/j.1751-2980.2009.00369.x
22. Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *J Biol Chem.* 2003;278(11):9435-9440. doi: 10.1074/jbc.M209706200
23. Vassileva G, Golovko A, Markowitz L, et al. Targeted deletion of Gpbar1 protects mice from cholesterol gallstone formation. *Biochem J.* 2006;398(3):423-430. doi: 10.1042/BJ20060537
24. Watanabe M, Houten SM, Matak C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature.* 2006;439(7075):484-489. doi: 10.1038/nature04330
25. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009;10(3):167-177. doi: 10.1016/j.cmet.2009.08.001
26. Keitel V. Endocrine and paracrine role of bile acids. *World J Gastroenterol.* 2008;14(37):5620. doi: 10.3748/wjg.14.5620
27. Madsen D, Beaver M, Chang L, et al. Analysis of bile acids in conventional and germfree rats. *J Lipid Res.* 1976;17:107-111.
28. Wostmann BS. Intestinal bile acids and cholesterol absorption in the germfree rat. *J Nutr.* 1973;103(7):982-990.
29. Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab.* 2013;17(2):225-235. doi: 10.1016/j.cmet.2013.01.003
30. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JL. 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: 10.1016/j.chom.2008.02.015
31. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022-1023. doi: 10.1038/4441022a
32. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480-484. doi: 10.1038/nature07540
33. Duncan SH, Lobeley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(11):1720-1724. doi: 10.1038/ijo.2008.155
34. Schwartz A, Taras D, Schafer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(1):190-195. doi: 10.1038/oby.2009.167
35. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(3):979-984. doi: 10.1073/pnas.0605374104
36. Rabot S, Membrez M, Bruneau A, et al. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J.* 2010;24(12):4948-4959. doi: 10.1096/fj.10-164921
37. Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(10):1906-1915. doi: 10.1038/oby.2009.112
38. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559-563. doi: 10.1038/nature12820
39. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int.* 2015;2015:806248. doi: 10.1155/2015/806248
40. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143(4):913-916 e917. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031
41. Sweeney TE, Morton JM. Metabolic surgery: action via hormonal milieu changes, changes in bile acids or gut microbiota? A summary of the literature. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(4):727-740. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.016
42. Kong LC, Tap J, Aron-Wisniewsky J, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(1):16-24. doi: 10.3945/ajcn.113.058743
43. 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: 10.1126/scitranslmed.3005687
44. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int.* 2015;2015:806248. doi: 10.1155/2015/806248
45. de Sa Del Fiol F, Tardelli Ferreira AC, Marciano JJ, et al. Obesity and the use of antibiotics and probiotics in rats. *Chemotherapy.* 2014;60(3):162-167. doi: 10.1159/000371737
46. Hwang I, Park YJ, Kim YR, et al. Alteration of gut microbiota by vancomycin and bacitracin improves insulin resistance via glucagon-like peptide 1 in diet-induced obesity. *FASEB J.* 2015;29(6):2397-2411. doi: 10.1096/fj.14-265983
47. Dalpe-Scott M, Heick HM, Begin-Heick N. Oxytetracycline treatment improves the response to insulin in the spontaneously diabetic (BB) rat. *Diabetes.* 1982;31(1):53-59. doi: 10.2337/diabetes.31.1.53
48. Thuny F, Richet H, Casalta JP, et al. Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. *PLoS One.* 2010;5(2):e9074. doi: 10.1371/journal.pone.0009074
49. Vrieze A, Out C, Fuentes S, et al. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *J Hepatol.* 2014;60(4):824-831. doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.034
50. Попова П.В., Рязанцева Е.М., Зазерская И.Е. и др. Восстановление менструальной функции в результате терапии метформином у женщин с синдромом поликистозных яичников // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5. – № 3. – С. 11–17. [Popova PV, Ryazantseva EM, Zazerskaya IV, et al. Restoration of menstrual function as a result of treatment with metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Problemi genskogo zdorozia.* 2010;3(5):11-17. (in Russ).]

**Информация об авторах [Authors Info]**

**Кравчук Екатерина Никодимовна**, к.м.н., с.н.с. [Ekaterina N. Kravchuk, MD, PhD]; адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2, Akkuratova str., Saint-Petersburg, 197341 Russian Federation]; eLibrary SPIN: 3245-0237; раб. тел.: 8 (812) 702-55-95; E-mail: kravchuke@gmail.com

Неймарк Александр Евгеньевич, к.м.н. [Alexander E. Neimark, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 6554-3217. Гринева Елена Николаевна – д.м.н., профессор [Elena N. Grineva, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 2703-0841. Галагудза Михаил Михайлович – д.м.н. [Mikhail M. Galagudza, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 2485-4176.

**Цитировать:**

Кравчук Е.Н., Неймарк А.Е., Гринева Е.Н., Галагудза М.М. Регуляция метаболических процессов, опосредованная кишечной микрофлорой // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – № 4. – С. 280-285. doi: 10.14341/DM7704

**To cite this article:**

Kravchuk EN, Neimark AE, Grineva EN, Galagudza MM. The role of gut microbiota in metabolic regulation. *Diabetes mellitus.* 2016;19(4):280-285. doi: 10.14341/DM7704