

## НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ОЖИРЕНИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© Е.В. Покровская\*, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Ожирение является глобальной проблемой последнего столетия, распространенность которой в развитых странах достигает характера пандемии. За последние годы появилось множество данных, указывающих на непосредственную связь между изменениями в составе микробиоты кишечника и развитием ожирения, а также сопутствующих ему заболеваний, в первую очередь сахарного диабета 2 типа. Для выработки оптимальных методов лечения и профилактики данных заболеваний необходимо структурировать имеющиеся знания о механизмах развития метаболических нарушений, роли в их развитии кишечной микрофлоры и возможных терапевтических мишенях. В данном обзоре рассмотрена роль микроорганизмов в жизнедеятельности человеческого организма в целом, с основным акцентом на развитие метаболических нарушений на примере животных моделей и накопленного опыта в исследованиях влияния на организм человека, а также обсуждены возможные варианты лечения, включающие бариатрическую хирургию, применение пре- и пробиотиков, пересадку кишечной микрофлоры и применение некоторых групп сахароснижающих препаратов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение; кишечная микрофлора; сахарный диабет 2 типа; бариатрическая хирургия; сахароснижающие препараты; пробиотики; трансплантация фекальной микрофлоры

### THE NEW VIEWS ON THE STATE OF THE GUT MICROBIOTA IN OBESITY AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

© Elena V. Pokrovskaya\*, Minara S. Shamkhalova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Obesity is a worldwide problem of the last century, the prevalence of which has reached pandemic proportions in developed countries. Over the past few years, a considerable amount of data has been gathered, reporting a direct link between changes in gut microbiota and the development of obesity, as well as related diseases, primarily, diabetes mellitus type 2. The elaboration of optimal methods of prevention and treatment regimens of these diseases needs to structure the existing knowledge about the mechanisms of development of metabolic disorders, the role of intestinal microbiota in the latter and possible therapeutic "targets". This review examines the role of microorganisms in the human body, with the main focus on the developmental origins of metabolic disorders using animal models and accumulated experience of research on their effects on the human body, and also discusses possible treatment options, including bariatric surgery, fecal microbiota transplantation, the use of pre- and probiotics and certain particular groups of glucose-lowering drugs.

**KEYWORDS:** obesity; gut microbiota; diabetes mellitus type 2; bariatric surgery; glucose-lowering; probiotics; fecal microbiota transplantation

Совокупность генов микроорганизмов, живущих в условиях мирного сосуществования с организмом хозяина, называют микробиомом. С момента открытия в конце 1990-х гг. метода секвенирования 16S рибосомальной РНК выяснилось, что истинная численность микроорганизмов, населяющих организм человека, превышает число его соматических клеток. В 2007 г. для изучения микробиома человека был создан крупномасштабный проект HMP (Human Microbiome Project), итоги десятилетней работы которого привели к серьезным изменениям во взглядах на истинное количество населяющих человеческий организм микроорганизмов, которое, как выяснилось, достигает массы 1,5 кг и обладает набором бактериальных генов, в 360 раз превышающим геном человека, что в совокупности с появившимися данными об их непосредственном участии в развитии многих

заболеваний в настоящее время позволяет рассматривать микробиом как самостоятельный орган [1, 2]. Микробиота – термин, используемый для характеристики микробиоценоза отдельных систем органов. Так, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) служит самым крупным ареалом обитания микрофлоры, включает более 50 родов и более 500 видов микроорганизмов, численность которых постепенно увеличивается по ходу кишечника, достигая максимального значения в толстом кишечнике, и составляет примерно  $10^9$ – $10^{11}$  КОЕ/мл [2–6]. Функции микробиоты кишечника: защитная, так называемая колонизационная резистентность, регуляция иммунной, эндокринной и нервной систем, пищеварение и производство витаминов, желчных кислот, биологически активных соединений, дезинтоксикация [5, 7]. Накопленные в последние годы результаты научных исследований



Таблица 1. Наиболее часто встречаемые микроорганизмы в составе микробиоты человека

Тип	Окраска по Граму	Род или вид
<i>Bacteroidetes</i>	Грам (-)	<i>Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas</i>
<i>Firmicutes</i>	Грам (+)	<i>Lactobacillus, Ruminococcus, Mycoplasma, Enterococcus, Streptococcus, Staphylococcus, Clostridium cocleatum, Roseburia, Oscillibacter spp., Intestinibacter spp., Blautia, Ruminococcus</i>
<i>Proteobacteria</i>	Грам (-)	<i>Escherichia coli, Escherichia spp., Proteus, Pseudomonas</i>
<i>Actinobacteria</i>	Грам (+)	<i>Bifidobacterium, Faecalibacterium prausnitzii</i>
<i>Verrucomicrobia</i>	Грам (-)	<i>Akkermansia muciniphila</i>

Примечания: Адаптировано из [2, 4, 7, 13]

позволили говорить об участии микробиоты не только в поддержании гомеостаза и разложении питательных веществ, но и в патофизиологии метаболических нарушений, особенно при ожирении и сахарном диабете 2 типа (СД2) [8].

### ОЖИРЕНИЕ И НАБЛЮДАЕМЫЕ ПРИ НЕМ ИЗМЕНЕНИЯ В МИКРОБИОТЕ КИШЕЧНИКА

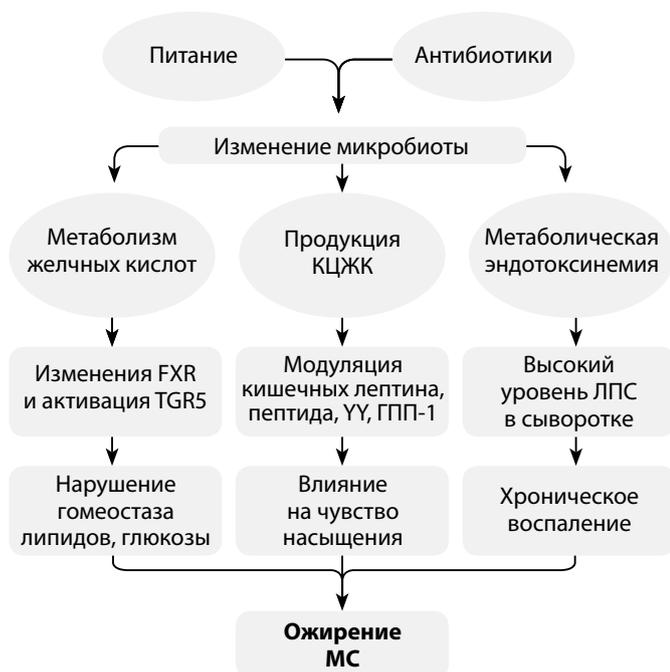
Ожирение является глобальной проблемой XXI в., распространенность которой растет угрожающими темпами. По данным ВОЗ, за последние 40 лет количество людей, страдающих ожирением, увеличилось втрое и на 2016 г. составляло около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин), а избыточный вес имели 39% взрослых (39% мужчин и 40% женщин) [9]. По оценкам экспертов, к 2030 г. 38% взрослого населения мира будут иметь избыточный вес и 20% будут страдать ожирением [10].

Частое сочетание висцерального типа ожирения с нарушениями углеводного, липидного обмена, артериальной гипертензией (АГ) и наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в так называемый «метаболический синдром» (МС) [11]. Результаты фундаментальных исследований указывают на то, что механизмы развития ожирения и МС намного более сложны, чем преобладание потребления энергии над ее расходом, и в значительной степени связаны с состоянием кишечной микрофлоры [11, 12].

Несмотря на разнообразие кишечной микробиоты, в ее составе преобладают 5 типов микроорганизмов: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, включающие огромное количество групп, классов, родов и видов микроорганизмов (табл. 1). При этом типы *Firmicutes* и *Bacteroidetes* составляют более 90% всех представителей кишечной микробиоты [2, 4, 7, 13, 14]. При изучении микрофлоры кишечника человека ряд исследований показал, что, независимо от географического региона, состояния здоровья, возраста, характера питания, в организме преобладают три доминирующих рода микроорганизмов: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*. Людей, чей кишечный биоценоз представлен микроорганизмами доминирующих родов бактерий, отнесли соответственно к трем энтеротипам [2, 5, 15]. Предполагают, что в большей степени энтеротип формируется в течение первых 2–3 лет жизни, когда микробиота кишечника неустойчива и подвержена различным факторам, включая способ родоразрешения (естественное или путем кесарева сечения), метод кормления (грудное или искусственное), гигиену, антибиотики.

Затем формируется «взрослая» микробиота, 60–70% которой будет мало варьировать на протяжении всей жизни [11, 16, 17]. Бактерии, входящие в один из названных доминирующих родов, обладают схожими свойствами. Идентификация определенного энтеротипа позволяет учитывать особенности обмена веществ и выявлять склонность к тем или иным заболеваниям [15]. Однако, по данным некоторых исследований, в настоящее время энтеротип с преобладанием *Ruminococcus* считается неоднозначным ввиду неустойчивости во времени и связи с потреблением определенного вида пищи, а также результаты ряда исследований указывают на незначительное преобладание в биотопах организма ключевых бактериальных родов [5, 18, 19].

Результаты большинства проведенных исследований подтверждают, что употребление пищи с высоким содержанием жиров и легкоусвояемых углеводов приводит к изменению состава кишечной микрофлоры, в большей степени это проявляется увеличением доли бактерий типа *Firmicutes* и снижением *Bacteroidetes* [6]. Одновременно с этим выявленный дисбаланс между представителями *Firmicutes/Bacteroidetes* нивелируется на фоне нормализации массы тела вследствие соблюдения низкоуглеводной и низкожировой диеты [9]. Исследования бактериального генома показали, что у тучных людей количество бактериальной флоры меньше, чем у людей с нормальной массой тела. Эту группу относят к лицам с «малым геномом» и высоким риском развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Вышеописанные нарушения были неоднократно доказаны на животных моделях: у мышей с ожирением бактерии типа *Firmicutes* составляют 80% всей кишечной микрофлоры (у контрольных животных 60%), а число микробов типа *Bacteroidetes* уменьшается наполовину (с 40 до 20%) по сравнению с мышами с нормальным весом [7]. В знаменитом исследовании роли микробиома у мышей Backhead и соавт. (2005) трансплантация микробиоты от особей с генетически детерминированным ожирением стерильным мышам приводила к увеличению массы тела у вторых на 60% и развитию инсулинорезистентности в течение 2 нед, несмотря на сокращение потребления пищи на 29%. Вскоре другое исследование подтвердило передачу полученных признаков по наследству [4, 11]. Было высказано предположение о том, что отдельные представители кишечной микрофлоры мышей с избыточным весом более эффективно извлекают калории, что может являться не только следствием, но и одной из причин ожирения [20]. Однако несколько крупных исследований, проведенных на основе баз данных HMP и MetaHIT, получили противоречивые, а в некоторых



**Рис. 1.** Механизмы, лежащие в основе изменения кишечной микробиоты (адаптировано из [24]): КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; FXR – фарнезоидный рецептор; G – белковый рецептор клеточной мембраны; пептид YY – пептид тирозин-тирозин; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа; ЛПС – липополисахарид; МС – метаболический синдром.

исследованиях противоположные результаты, не обнаружившие связи между индексом массы тела (ИМТ) и изменениями в структуре *Firmicutes/Bacteroidetes*, но подтвердившие уменьшение разнообразия микробиоты у лиц с ожирением и большую продукцию ими энергетических субстратов [4]. Существует ряд возможных причин для полученных противоречивых результатов. Так, некоторые сопутствующие заболевания, такие как СД, АГ, наличие определенных предпочтений в питании, общая калорийность потребляемой пищи и другие, могут маскировать истинный состав микробиоты. С другой стороны, различия могут быть обусловлены изменениями не на уровне типов, а на уровне более низших бактериальных таксонов, а также наличием определенных генов, что было показано в работе Turnbaugh и соавт., которые обнаружили гены, участвующие в метаболизме углеводов и липидов у людей с ожирением [21, 22]. Большую роль в возникших противоречивых данных могут играть значительные статистические расхождения между исследованиями [14].

Рассмотрим основные механизмы, которые могут лежать в основе изменений, происходящих в организме при изменении состава микробиоты кишечника (рис. 1).

Как известно, в этиологии метаболических нарушений ведущую роль играет развитие системного воспаления [15]. При ожирении повышается концентрация липополисахарида (ЛПС), являющегося составной частью клеточной стенки грамотрицательных бактерий (Грамм-) и мощным фактором вирулентности. При этом у людей с ожирением количество циркулирующего ЛПС увеличивается на 20%, а у больных СД – на 125%. ЛПС из клеток толстого кишечника транспортируется в кровеносное русло с помощью хиломикрон или через межклеточные промежутки в стенке кишечника и путем образования комплекса CD14 с Toll-подобным рецептором-4 макрофагов и клеток эндотелия вызывает выброс

провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) [2, 11, 15, 24]. Вышеперечисленные изменения приводят к развитию хронического системного воспаления и, как следствие, снижению чувствительности к инсулину, усилению липогенеза в печени, активации воспаления в жировой ткани [11]. Эксперименты на животных показали, что диета с высоким содержанием жиров у мышей приводит к повышению концентрации ЛПС, при этом некоторые исследования связывают его увеличение с уменьшением количества *Bacteroidetes* при ожирении. В другом эксперименте инфузии ЛПС мышам с нормальной массой тела вызвали прибавку массы тела, развитие инсулинорезистентности, нарушение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации противовоспалительных цитокинов в печени и жировой ткани. Напротив, у мышей с выключенным геном ЛПС (CD14) вышеописанных изменений не происходило [11, 23, 24]. Предложено несколько механизмов, связывающих ожирение и эндотоксемию: первый заключается в способности диеты с высоким содержанием жиров вызывать гибель Грамм(-) флоры и высвобождение большого количества ЛПС, второй состоит в способности избыточного потребления жиров увеличивать содержание хиломикрон в кишечнике, что, в свою очередь, способствует увеличению ЛПС. Причинно-следственная связь окончательно не выяснена [11].

Одной из важнейших функций кишечной микрофлоры является расщепление пищевых волокон, конечным продуктом ферментации которых являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – уксусная, пропионовая, масляная. КЦЖК являются субстратами для многих тканей: участвуют в глюконеогенезе в печени, служат основным источником энергии для колоноцитов, являются лигандами G-протеинсвязывающих рецепторов (GPR-41, GPR-43, GPR109A) [3, 11]. Экспериментальные исследования показали, что у животных с ожирением отмечалось снижение КЦЖК по сравнению с группой контроля. У людей с ожирением отмечалось снижение количества бутиратпродуцирующих бактерий, количества КЦЖК, лакто- и бифидобактерий, причем уровень абсолютного содержания всех КЦЖК имел обратную умеренную корреляцию со значением ИМТ. В экспериментах на мышах было показано, что пероральное введение КЦЖК улучшает чувствительность к инсулину и снижает массу тела при прежнем питании и физической активности [25, 26]. У пациентов, получавших в течение 24 недель терапию пропионовой кислотой, наблюдалось повышение выработки глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и пептида тирозин-тирозин (YY-пептида), которые оказывают такие положительные метаболические эффекты, как уменьшение чувства голода, повышение чувствительности тканей к инсулину, блокирование отложения жиров, облегчение усвоения пищи [3, 11, 27].

Микрофлора кишечника активно участвует в метаболизме желчных кислот (ЖК) путем преобразования части первичных ЖК, поступивших в кишечник с желчью, во вторичные ЖК, которые активируют секрецию ГПП-1, вероятнее всего, действуя на мембранные рецепторы желчных кислот (TGR-5-рецепторы), что способствует увеличению толерантности к глюкозе, возрастанию потребления энергии бурой жировой тканью и скелетными

мышцами, предотвращая развитие инсулинорезистентности и ожирения [11, 23, 24].

### ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Важно, что бариатрическая хирургия как популярный и перспективный в настоящее время метод лечения ожирения, помимо уменьшения объема желудка и значительного сокращения количества потребляемой пищи, также вызывает серьезные изменения в составе кишечной микробиоты [28]. Результаты проведенных исследований показали, что после хирургического вмешательства с использованием двух основных вариантов – гастрощунтирования (ГШ) и продольной резекции желудка (ПРЖ) – снижается соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* и наблюдается повышение количества 3-го типа бактерий – *Proteobacteria* [29]. Более того, в 2015 г. проведено исследование по оценке отдаленных результатов проведенных операций (спустя 9 лет), в котором 50% исследуемых перенесли операцию ГШ и 50% – ПРЖ. По результатам исследования сохранялись положительные изменения микрофлоры: увеличение в группе *Proteobacteria* и уменьшение количества клостридиальных видов после ГШ, а также значительное увеличение обилия трех видов *E. coli* в ПРЖ [30]. В другом исследовании при сравнении ПРЖ и ГШ увеличение количества *Proteobacteria* наблюдалось через 6 мес после ГШ и ПРЖ, тогда как *Bacteroidetes* – увеличилось в группе ГШ, но уменьшилось в группе ПРЖ [28]. Аналогичные положительные эффекты показаны и на животных моделях: у крыс и мышей после операций ГШ регистрировались изменения в составе кишечной микробиоты, аналогичные вышеописанным изменениям у человека, по сравнению с особями после «обманной операции» и диетотерапии [31].

В другом исследовании, при сравнении ГШ и регулируемого бандажирования желудка (РБЖ), различие в преобладании *Escherichia*, *Veillonella* и *Streptococcus* были выше в группе ГШ, а их численность положительно коррелировала с процентной потерей лишнего веса по сравнению с группой РБЖ. Полученные результаты показывают, что различные методы бариатрической хирургии оказывают долгосрочное положительное воздействие на микробиоту кишечника, но наиболее эффективным по динамике снижения веса и изменения микробиоты кишечника является ГШ [32].

Остается открытым вопрос – является ли потеря веса следствием хирургического метода лечения или следствием изменения микрофлоры кишечника? Положительный результат продемонстрирован только на животных моделях, а именно при проведении трансплантации фекальной микробиоты от пациентов с ГШ, ПРЖ и пациентов с ожирением стерильным мышам. По результатам исследования колонизированные микробиотой ГШ и ПРЖ особи накапливали меньше жировых отложений, чем мыши, колонизированные микробиотой от пациентов с ожирением, а также имели более низкий коэффициент дыхания, что указывает на снижение использования углеводов и увеличение использования липидов в качестве топлива [30].

### ВЛИЯНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Учитывая непосредственную связь между ожирением и развитием СД2, ведущую роль в этиологии которых играет хроническое генерализованное воспаление (при участии кишечной микробиоты) с последующим развитием инсулинорезистентности, возможно влияние различных групп сахароснижающих препаратов на микрофлору кишечника.

#### Влияние метформина

Метформин в настоящее время является препаратом первой линии для лечения СД2 [33]. Эффектами метформина являются снижение выработки глюкозы в печени, увеличение поглощения глюкозы периферическими тканями, замедление всасывания углеводов в кишечнике, улучшение липидного профиля, анорексигенные действия путем прямого контакта препарата со слизистой ЖКТ и многие другие плейотропные эффекты, однако многие механизмы его действия до сих пор окончательно не ясны [34, 35]. Более того, в последнее время предполагается, что некоторые метаболические эффекты метформина связаны и с изменениями в микрофлоре кишечника, в котором концентрация препарата достигает более высокого уровня по сравнению с другими тканями [36].

За последние годы накоплена большая доказательная база влияния метформина на кишечную микробиоту. В исследовании Heetae Lee и соавт. на животных моделях, у мышей с ожирением, получавших метформин, наблюдалось улучшение маркеров метаболических нарушений, включая уровни глюкозы в сыворотке, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также зафиксировано изменение микробного состава в виде увеличения содержания *Bacteroidetes*, *Akkermansia muciniphila* и *Clostridium cocleatum* по сравнению с другими группами. Аналогичный эффект метформина на увеличение *A. muciniphila* был продемонстрирован с использованием *in vitro* анализов роста в питательной среде, обогащенной метформином [37]. В ряде исследований продемонстрировано, что у пациентов на терапии метформином микрофлора в большей степени состоит из *Proteobacteria* и *Firmicutes*, в основном за счет увеличения *Escherichia* spp., *Akkermansia muciniphila* и уменьшения количества *Intestinibacter* spp. При этом предположили, что увеличение численности *Escherichia* способствует проявлению неблагоприятных желудочно-кишечных побочных эффектов метформина (тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита), связанных с увеличением экспрессии генов, кодирующих факторы вирулентности и метаболизм газов, а более высокое содержание *Akkermansia muciniphila* могло быть связано с сохранением целостности слоя муцина [34, 37, 38]. Помимо изменения микрофлоры, у пациентов, принимающих метформин, Backhead и соавт. показали, что фекалии от исследуемых, получающих метформин, скормленные стерильным мышам с индуцированным СД2, приводят к значительному снижению глюкозы и гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), однако в контрольной группе мышей, получивших пробы фекалий плацебо-группы, никаких улучшений не наблюдалось [39]. Также стоит отметить, что в большинстве исследований

в группах приема метформина наблюдалось значительное увеличение концентрации бактерий, продуцирующих фекальные пропионаты и бутираты [34, 40, 41]. Как было сказано ранее, КЦЖК имеют множество положительных эффектов, одними из которых являются связывание с GPR-43-, GPR-41-рецепторами на L-клетках подвздошной кишки, продуцирующих ГПП-1 и YY-пептид, и регуляция чувства насыщения и аппетита. Таким образом, можно сделать вывод, что метформин опосредованно увеличивает синтез ГПП-1, и не исключено, что данный эффект реализуется через изменение состава кишечной микробиоты и синтеза КЦЖК [35].

#### Влияние инкретинов

Известно, что L-клетки толстого кишечника высвобождают инкретины в ответ на прием пищи. Два основных инкретина – ГПП-1 и глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП) регулируют постпрандиальную секрецию инсулина. Одним из недостатков является их короткий период полувыведения, поскольку они быстро расщепляются и инактивируются дипептидилпептидазой 4 типа (ДПП-4). Кроме того, уровень экспрессии ДПП-4 положительно коррелирует с массой тела, воспалением жировой ткани и инсулинорезистентностью у лиц с ожирением и СД2 [42]. Поэтому для устранения этих неблагоприятных эффектов были разработаны агонисты рецептора ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4. В 2016 г. Lin Wang и соавт. проведено исследование по сравнению эффективности препаратов из группы агПП-1 (лираглутида) и иДПП-4 (саксаглиптина) в отношении массы тела и влияния на состав микробиоты кишечника. По результатам исследования на уровне типов отмечено увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* при применении как лираглутида, так и саксаглиптина, однако только в группе лираглутида отмечались значимое изменение веса и увеличение количества некоторых родов микроорганизмов, ассоциированных со снижением массы тела, таких как *Lactobacillus*, *Turicibacter*, *Blautia*. А также снижение всех фелотипов, связанных с ожирением (*Roseburia*, *Erysipelotrichaceae*, *Marvinbryantia*, *Candidatus arthromitus*, *Parabacteroides*) [43]. В исследовании 2018 г. Li Zhao и соавт. на животных моделях по влиянию агПП-1 (лираглутид) на состав микробиоты кишечника получены противоположные результаты. В группах крыс, принимавших лираглутид, снизился уровень глюкозы и инсулинорезистентность, а также наблюдалось уменьшение прироста массы тела, снизилось микробное разнообразие, соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, увеличилось количество *Prevotella* и снизилось *Romboutsia*, *Ruminiclostridium* и *Erysipelotrichaceae*. Расхождение с вышеописанным исследованием может быть обусловлено различными экспериментальными животными, различным образом жизни, а также разными методиками извлечения генетической информации [44].

Интересно, что некоторые роды бактерий в микрофлоре кишечника, такие как *Prevotella* и *Lactobacillus*, способны оказывать ДПП-4-подобную активность, а некоторые штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* могут синтезировать ингибиторы ДПП-4 [42]. В исследовании Zhang Q и соавт. у крыс с индуцированным СД2, получавших вилдаглиптин, по окончании эксперимента снизился уровень гликемии натощак и после нагрузки глюкозой, а также уровень ин-

сулина, были зафиксированы изменения в микрофлоре кишечника в виде уменьшения соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, увеличения количества бактерий, продуцирующих бутират [45]. В другом исследовании, Olivares и соавт., в группе мышей, получавших вилдаглиптин, наблюдались изменения состава и метаболической активности кишечной микробиоты: уменьшение количества *Oscillibacter* spp., потенциально связанного с фенотипом при ожирении и СД, а также увеличение *Lactobacillus* spp. и уровня пропионата в слепой кишке, продуцентами которого потенциально могли являться *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *P. Goldsteinii*. Обнаружено уменьшение активности ДПП-4 в содержимом слепой кишки и фекалиях, снижение экспрессии Toll-подобных рецепторов-2, -4, потенциально ответственных за выброс противовоспалительных цитокинов, а также положительные морфологические изменения в стенке кишечника в виде уменьшения глубины крипт. Таким образом, полученные результаты подтверждают положительный эффект вилдаглиптина на кишечный тракт, а также его влияние на состав микробиоты кишечника [42]. В исследовании Yan X. и соавт. по влиянию ситаглиптина на состав кишечной микробиоты на животных моделях, на уровне типов в группе приема препарата наблюдалось увеличение количества *Bacteroidetes* и уменьшение *Firmicutes* и *Tenericutes*. На уровне родов в группе приема препарата наблюдалось увеличение численности некоторых бактерий, продуцирующих КЦЖК и связанных с фелотипом худых людей, таких как *Blautia*, снижение количества *Roseburia*, при этом количество бактерий рода *Clostridium* не менялось. Помимо этого, было выявлено, что сниженное в группе животных с ожирением и СД2 количество *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, как основных продуцентов КЦЖК, нивелировалось в группе *Bifidobacterium* и оставалось без изменений в группе *Lactobacillus* [46].

#### Влияние иНГЛТ-2

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) представляют новый класс сахароснижающих препаратов, механизм действия которых заключается в ингибировании рецептора НГЛТ-2 почечных канальцев, что приводит к снижению реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах и увеличению ее экскреции с мочой с последующим снижением уровня глюкозы крови, а также снижению массы тела [47]. Опубликовано несколько исследований, показывающих влияние препаратов данной группы на изменения в составе микробиоты кишечника. В одном из них D.M. Lee и соавт. изучали влияние дапаглифлозина на артериальную жесткость, эндотелиальную дисфункцию и дисфункцию клеток гладких мышц сосудов у мышей, а также оценивали влияние на микробиоту кишечника. По результатам исследования сделан вывод, что лечение дапаглифлозином мало влияло на микробиоту кишечника у мышей контрольных групп, но наблюдались изменения в богатстве и разнообразии микробных сообществ у животных с индуцированным СД2. В целом соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* было снижено у животных с СД2, получавших дапаглифлозин, по сравнению с другими группами и значительно коррелировало с сосудистыми исходами. На уровне видов наблюдалась тенденция к увеличению *Akkermansia muciniphila* в группе животных,

получавших дапаглифлозин, относительно группы контроля, что, вероятно, связано с увеличением продукции КЦЖК, сохранением целостности муцинового слоя и улучшением метаболических результатов [48].

В другом исследовании было показано, что двойной ингибитор НГЛТ-1, -2 снижает уровень глюкозы в крови и уровень  $HbA_{1c}$  и приводит к увеличению содержания ГПП-1 у животных, получающих богатую углеводами пищу. При приеме препарата в более высоких дозах наблюдались изменения состава микрофлоры кишечника: увеличение количества *Bacteroidetes* и снижение *Firmicutes*, при этом количество *Akkermansia spp.* оставалось стабильным [49]. В исследовании канаглифлозина по влиянию на кишечную микробиоту у животных с нарушением функции почек в группе приема препарата отмечалось увеличение КЦЖК в толстом кишечнике. При анализе микробного состава толстого кишечника не было выявлено значительной разницы в соотношении *Firmicutes/Bacteroidetes*, однако на уровне родов наблюдалось снижение количества *Actinobacteria*, *Bifidobacterium* и *Oscillospira* по сравнению с контрольной группой [50].

#### Влияние ингибиторов альфа-глюкозидазы

Ингибиторы альфа-глюкозидазы (акарбоза) являются препаратами, которые задерживают переваривание сложных углеводов в тонком кишечнике и уменьшают постпрандиальную гипергликемию [51]. Существует достаточное количество работ по изучению положительного влияния этих препаратов не только на метаболические показатели, но и на изменение состава кишечной микрофлоры. В одном из исследований было показано, что лечение акарбозой пациентов с СД2, помимо сахароснижающего действия, способствовало уменьшению уровня провоспалительных цитокинов и увеличению содержания в кишечнике *Bifidobacterium longum* [52]. В другом исследовании у пациентов с преддиабетом в группе приема акарбозы в большей степени увеличивалось количество бактерий *Lactobacillus* по сравнению с группой плацебо. В группе приема препарата также увеличилась численность бактерий *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Prevotella*, являющихся активными продуцентами КЦЖК, наблюдалось увеличение количества *Dialister*, которые отрицательно коррелируют с уровнем  $HbA_{1c}$  [53]. В исследовании Ху G.D. и соавт. сравнивали эффекты двух ингибиторов альфа-глюкозидазы: акарбозы и воглибозы на животных моделях. В конце эксперимента в обеих группах приема препаратов в толстом кишечнике наблюдалось увеличение концентрации бактерий, продуцирующих КЦЖК: *Bacteroidaceae*, *Rikenellaceae alistipes* и *Lachnospiraceae blautia*, а также снижение количества *Desulfovibrionaceae desulfovibrio*, *Ruminococcaceae ruminiclostridium 6* и *Ruminococcaceae ruminococcaceae UCG-005*. Интересно, что продукция ацетата и пропионата в слепой кишке в группе воглибозы было значительно выше, чем в группе акарбозы, а бутирата – одинаковой. Следует отметить, что количество *Bacteroidaceae* в большей степени возросло в группе воглибозы и прямо пропорционально коррелировало с увеличением продукции ацетата и пропионата [54].

Большой интерес к данной группе препаратов появился после исследования STOP-NIDDM, в котором применение акарбозы существенно снижало риск развития

СД2 у лиц с избыточной массой тела и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). В более позднем исследовании Ruizo Kawamori и соавт. доказали аналогичное влияние другого препарата из данной группы – воглибозы на риск развития СД2 [47, 55]. Поскольку ингибиторы альфа-глюкозидазы метаболизируются исключительно в ЖКТ, можно предположить, что модуляция микробиоты кишечника является одним из механизмов действия данной группы препаратов, приносящим дополнительные преимущества их использования [51].

#### Действие других групп сахароснижающих препаратов

Тиазолидиндионы (глитазоны) являются агонистами PPAR- $\gamma$ -рецепторов, механизм действия которых заключается в увеличении чувствительности периферических тканей к инсулину и синтеза транспортеров глюкозы, что приводит к усилению синтеза гликогена и процессам гликолиза в клетках жировой и мышечной ткани [57]. В одном из исследований у животных, получающих высокожировую диету, наблюдалось преобладание *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* и *Desulfovibrionaceae*, а лечение пиоглитазоном приводило к уменьшению количества *Proteobacteria* в группе приема препарата, по сравнению с животными контрольной группы. Аналогичные результаты получены и в исследовании другого препарата этой группы – розиглитазона. Исследователями высказано предположение, что кишечные бактерии, продуцирующие бутират, могут активировать передачу сигналов посредством PPAR- $\gamma$ -рецепторов и снижать количество потенциально патогенных бактерий, принадлежащих к родам *Escherichia* и *Salmonella* [57].

По результатам нескольких исследований сделано предположение, что некоторые препараты из группы сульфонилмочевин могут оказывать некоторое благотворное влияние на кишечную микробиоту у пациентов с СД2, благодаря способности метаболизировать растительные фенольные и ароматические аминокислоты (гиппурат, фенилаланин и триптофан). Однако нельзя сделать однозначных выводов, так как до настоящего времени ни в одном исследовании не изучалось прямое влияние сульфонилмочевин на микробиоту кишечника [51, 58].

На момент написания работы авторам не встретились современные данные о действии препаратов метилглиноидов на состав микробиоты.

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕБИОТИКОВ, ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ИЗМЕНЕНИЕМ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Пребиотики – неперевариваемые компоненты пищевых продуктов, которые благотворно влияют на здоровье хозяина путем избирательного стимулирования роста и/или активности одного или ограниченного числа полезных бактерий в толстой кишке. Большинство пребиотиков являются углеводами, к ним относятся: олигосахариды, инулин, лактулоза, олигофруктоза и др. [59, 60].

Пробиотики – это препараты, содержащие живые бактерии – естественные представители нормальной микрофлоры кишечника. Большинство используемых в настоящее время пробиотиков содержат штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [16].



## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Участие авторов.** Покровская Е.В. – анализ литературы, написание текста, подготовка рисунков; Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. – редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение анализа исследований, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Микробиом человека в приложении к клинической практике // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2017. — Т. 27. — № 6. — С. 4-13. [Ivashkin VT, Ivashkin KV. Human microbiome, applied to clinical practice. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2017;27(6):4-13. (In Russ.)]
- Борщев Ю.Ю., Ермоленко Е.И. Метаболический синдром и микробиология кишечника // *Трансляционная медицина*. — 2014. — № 1. — С. 19-28. [Borshchev YY, Ermolenko EI. Metabolic syndrome and intestinal microecology. *Translational medicine*. 2014;(1):19-28. (In Russ.)]
- 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. [Kravchuk EN, Neymark AE, Grineva EN, Galagudza MM. The role of gut microbiota in metabolic regulation. *Diabetes mellitus*. 2016;19(4):280-285. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM7704>
- Плотникова Е.Ю., Краснов О.А. Метаболический синдром и кишечная микрофлора: что общего? // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2015. — Т. 112. — №12. — С. 64-73. [Plotnikova EY, Krasnov OA. Metabolic syndrome and intestinal microflora: what overall? *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;112(12):64-73. (In Russ.)]
- Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // *PMЖ*. — 2017. — Т. 25. — №17. — С. 1244-1247. [Kozhevnikov AA, Raskina KV, Martynova EY, et al. Kishchnaya mikrobiota: sovremennyye predstavleniya o vidovom sostave, funktsiyakh i metodakh issledovaniya. *RMZh*. 2017;25(17):1244-1247. (In Russ.)]
- Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — №9. — С. 135-142. [Drapkina OM, Korneeva ON. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. *Ter Arkh*. 2016;88(9):135-142. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016889135-142>
- Dahiya DK, Renuka, Puniya M, et al. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review. *Front Microbiol*. 2017;8:563. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00563>
- Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: the prospects and challenges. *Int J Mol Sci*. 2014;15(3):4158-4188. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms15034158>
- who.int [интернет]. Ожирение и избыточный вес [доступ от 6.02.2018]. Доступ по ссылке <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Who.int [Internet]. Obesity and overweight [cited 16 Feb 2018]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (In Russ.)]
- Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-689. doi: <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x>
- Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т. Ожирение и метаболический синдром: патофизиологическая роль кишечной микробиоты и потенциальные возможности альтернативной терапии // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2017. — Т. 6. — №3. — С. 120-130. [Aytbaev KA, Murkamilov IT. Obesity and metabolic syndrome: pathophysiological role of gut microbiota and potential of the alternative therapy. *Complex issues of cardiovascular diseases*. 2017;6(3):120-130. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-3-120-130>
- Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Ю.А. Ожирение и кишечная микробиота // *Медицинский совет*. — 2017. — №19. — С. 139-141. [Zakharova IN, Berezhnaya IV, Dmitrieva YA. Obesity and intestinal microbiota. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(19):139-141. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-139-141>
- Woting A, Blaut M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease. *Nutrients*. 2016;8(4):202. doi: <https://doi.org/10.3390/nu8040202>
- Castaner O, Goday A, Park YM, et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:4095789. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/4095789>
- Kuznetsova EE, Gorokhova VG, Bogorodskaya SL. The microbiota of intestine. The role in development of various pathologies. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016;61(10):723-726
- Щербак М.Ю., Власова А.В., Роживанова Т.А. Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения в возрастном аспекте // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2015. — №2. — С. 11-16. [Shcherbakova MY, Vlasova AV, Rozhivanova TA. The role of the intestine microbiota in the development of obesity. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;114(2):11-16. (In Russ.)]
- Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28(8):1221-1238. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>
- Knights D, Ward TL, McKinlay CE, et al. Rethinking «enterotypes». *Cell Host Microbe*. 2014;16(4):433-437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.09.013>
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-108. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
- Булатова Е.М., Богданова Н.М. Кишечная микрофлора – один из факторов формирования здоровья человека // *Медицинский совет*. — 2013. — №1-2. — С. 30-33. [Bulatova EM, Bogdanova NM. Intestinal microflora as a factor of human health. *Meditsinskiy sovet*. 2013;(1-2):30-33. (In Russ.)]
- Finucane MM, Sharpston TJ, Laurent TJ, Pollard KS. A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the guts of the matter. *PLoS One*. 2014;9(1):e84689. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084689>
- 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>
- Harsch IA, Konturek PC. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into «Old» Diseases. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(2). doi: <https://doi.org/10.3390/medsci6020032>
- Tseng CH, Wu CY. The gut microbiome in obesity. *J Formos Med Assoc*. 2019;118 Suppl 1:S3-S9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.07.009>
- Курмангулов А.А., Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т. 13. — №1. — С. 16-19. [Kurmangulov AA, Dorodneva EF, Isakova DN. Functional activity of intestinal microbiota with metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2016;13(1):16-19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2016116-19>
- de Clercq NC, Groen AK, Romijn JA, Nieuwdorp M. Gut Microbiota in Obesity and Undernutrition. *Adv Nutr*. 2016;7(6):1080-1089. doi: <https://doi.org/10.3945/an.116.012914>
- Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека // *Вестник РГМУ*. — 2017. — №2. — С. 5-13. [Chaplin AV, Rebrikov DV, Boldyreva MN. The human microbiome. *Bulletin of RSMU*. 2017;(2):5-13. (In Russ.)]
- Medina DA, Pedreros JP, Turiel D, et al. Distinct patterns in the gut microbiota after surgical or medical therapy in obese patients. *PeerJ*. 2017;5:e3443. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.3443>
- Olbers T, Bjorkman S, Lindroos A, et al. Body composition, dietary intake, and energy expenditure after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic vertical banded gastroplasty: a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2006;244(5):715-722. doi: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000218085.25902.f8>
- 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>

31. 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>
32. 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>
33. 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. — №15. — С. 1-121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. Standards of specialized diabetes care. 8th ed. *Diabetes mellitus*. 2017;20(15):1-121. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM2017158>
34. Lv Y, Zhao X, Guo W, et al. The Relationship between Frequently Used Glucose-Lowering Agents and Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1890978. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1890978>
35. Хачатурян Н.Э., Егшатын Л.В. Модуляция кишечной микробиоты метформином // *Эффективная фармакотерапия*. — 2017. — №43. — С. 20-29. [Khachaturyan NE, Egshatyan LV. Intestinal Microbiota Modulation by Metformin. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;(43):20-29. (In Russ.)]
36. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №3. — С. 210-219. [Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):210-219. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2003458-64>
37. Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(19):5935-5943. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.01357-14>
38. Brunkwall L, Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities. *Diabetologia*. 2017;60(6):943-951. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4278-3>
39. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017;23(7):850-858. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4345>
40. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262-266. doi: <https://doi.org/10.1038/nature15766>
41. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care*. 2017;40(1):54-62. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1324>
42. Olivares M, Neyrinck AM, Potgens SA, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice. *Diabetologia*. 2018;61(8):1838-1848. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4647-6>
43. Wang L, Li P, Tang Z, et al. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep*. 2016;6:33251. doi: <https://doi.org/10.1038/srep33251>
44. Zhao L, Chen Y, Xia F, et al. A Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Lowers Weight by Modulating the Structure of Gut Microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:233. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00233>
45. Zhang Q, Xiao X, Li M, et al. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats. *PLoS One*. 2017;12(10):e0184735. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184735>
46. Yan X, Feng B, Li P, et al. Microflora Disturbance during Progression of Glucose Intolerance and Effect of Sitagliptin: An Animal Study. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2093171. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/2093171>
47. *Эндокринология: национальное руководство*. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)]
48. Lee DM, Battson ML, Jarrell DK, et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Circiovasc Diabetol*. 2018;17(1):62. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0708-x>
49. Du F, Hinke SA, Cavanaugh C, et al. Potent Sodium/Glucose Cotransporter SGLT1/2 Dual Inhibition Improves Glycemic Control Without Marked Gastrointestinal Adaptation or Colonic Microbiota Changes in Rodents. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;365(3):676-687. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.118.248575>
50. Mishima E, Fukuda S, Kanemitsu Y, et al. Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in a chronic kidney disease mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(4):F824-F833. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00314.2017>
51. Montandon SA, Jornayvaz FR. Effects of Antidiabetic Drugs on Gut Microbiota Composition. *Genes (Basel)*. 2017;8(10). doi: <https://doi.org/10.3390/genes8100250>
52. Su B, Liu H, Li J, et al. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2015;7(5):729-739. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12232>
53. Zhang X, Fang Z, Zhang C, et al. Effects of Acarbose on the Gut Microbiota of Prediabetic Patients: A Randomized, Double-blind, Controlled Crossover Trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(2):293-307. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0226-y>
54. Xu GD, Cai L, Ni YS, et al. Comparisons of Effects on Intestinal Short-Chain Fatty Acid Concentration after Exposure of Two Glycosidase Inhibitors in Mice. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(7):1024-1033. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00978>
55. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, et al. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet*. 2009;373(9675):1607-1614. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60222-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60222-1)
56. *Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей*. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: Е-нот; 2018. [Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Endokrinologiya. Farmakoterapiya bez oshibok. Guidelines for doctors*. Moscow: E-noto; 2018. (In Russ.)]
57. Whang A, Nagpal R, Yadav H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics. *EBioMedicine*. 2019;39:591-602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.046>
58. Kyriachenko Y, Falalyeyeva T, Korotkiy O, et al. Crosstalk between gut microbiota and antidiabetic drug action. *World J Diabetes*. 2019;10(3):154-168. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv.10.i3.154>
59. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci*. 2017;7:54. doi: <https://doi.org/10.1186/s13578-017-0183-1>
60. Шварц В, Ногаллер А. Ожирение и кишечная микрофлора // *Врач*. — 2014. — №10. — С. 39-43. [Shvarts V, Nogaller A. Obesity and enteric microflora. *Vrach*. 2014;(10):39-43. (In Russ.)]
61. Minami J, Iwabuchi N, Tanaka M, et al. Effects of Bifidobacterium breve B-3 on body fat reductions in pre-obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biosci Microbiota Food Health*. 2018;37(3):67-75. doi: <https://doi.org/10.12938/bmfh.18-001>
62. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med*. 2018;32(1):9-25. doi: <https://doi.org/10.1111/jvim.14875>
63. Никонов Е.Л., Аксенов В.А. Трансплантация фекальной микробиоты или пробиотики? // *Доказательная гастроэнтерология*. — 2017. — Т. 6. — №3. — С. 19-25. [Nikonov EL, Aksenov VA. Transplantation of fecal microbiota or probiotics? *Evidence-based gastroenterology*. 2017;6(3):19-25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/dokgastro20176319-25>
64. Карпукхин О.Ю., Хасанов Э.Р., Бикбов Б.Ш. Трансплантация фекальной микробиоты в современной клинической практике // *Практическая медицина*. — 2017. — №6. — С. 7-12. [Karpukhin OY, Khasanov ER, Bikbov BSh. Transplantation of fecal microbiota in modern clinical practice. *Prakticheskaya meditsina*. 2017;(6):7-12. (In Russ.)]

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

**Покровская Елена Владиславовна**, клинический ординатор [**Elena V. Pokrovskaya**, clinical resident]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5268-430X>; e-mail: pokrovskaya.93@mail.ru

**Шамхалова Минара Шамхаловна**, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Покровская Е.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Новые взгляды на состояние кишечной микробиоты при ожирении и сахарном диабете 2 типа. Обзор литературы // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №3. — С. 253-262. doi: 10.14341/DM10194

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Pokrovskaya EV, Shamkhalova MS, Shestakova MV. The new views on the state of the gut microbiota in obesity and diabetes mellitus type 2. Review. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(3):253-262. doi: 10.14341/DM10194