



Роль микробиоты кишечника в поддержании метаболического гомеостаза

С.Ю. Воротникова, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова

Адрес для переписки: Светлана Юрьевна Воротникова, vorotnikova.s.y@gmail.com

Микробиота кишечника – совокупность микроорганизмов, находящихся в тесной функциональной связи с организмом. Интеграция метаболизма микробиоты в обмен веществ организма-хозяина достигается посредством регуляции синтеза биологически активных субстанций, таких как свободные жирные кислоты, желчные кислоты, эндоканнабиоидов, модуляции проницаемости кишечной стенки и вовлечения центральных механизмов контроля аппетита.

Пробиотические препараты воздействуют на микробиоту организма-хозяина, корректируя дисбиоз и улучшая метаболические показатели, что свидетельствует о потенциальной возможности их использования для профилактики и лечения ожирения, а также ассоциированных с ним заболеваний, наряду с выполнением рекомендаций по диете, модификацией образа жизни и базовой терапией.

Ключевые слова: микробиота кишечника, дисбиоз, метаболизм, пробиотики

Микробиота кишечника человека представляет собой сложную систему микроорганизмов с колоссальным видовым разнообразием и внушительными количественными характеристиками [1]. В кишечнике насчитывается более 500–1000 видов микроорганизмов. Они составляют 1–3% общей массы организма и являются крупнейшим резервуаром генетического материала [2, 3].

Значимую долю микробиоты составляют, в частности, представители филоципов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* [3]. В настоящее время внимание исследователей обращено к изучению микробиоты не только как важнейшего фактора пищеварения, но и как невидимого органа, ответственного за поддержание метаболического

и иммунологического гомеостаза макроорганизма. Учитывая огромный вклад бактерий кишечника в процессы расщепления пищевых компонентов, их участие в синтезе и всасывании веществ, важных для регуляции липидного, углеводного и белкового обменов, поддержании иммунологической толерантности и барьерной функции, а также формировании противоинойфекционной защиты, становится очевидна роль нарушений микробиоты в каскаде патологических реакций, лежащих в основе развития метаболических заболеваний. Большая часть отечественных и зарубежных работ в этой области посвящена вопросам функциональной роли микроорганизмов в развитии социально значимых патологий, таких как ожирение, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, а также канцерогенезе. Распространенность ожирения достигла размеров эпидемии. Основную вклад в его развитие вносят особенности питания и низкая физическая активность. Однако существует еще ряд факторов, лидирующие позиции среди которых наряду со стрессами занимает состояние микробиома кишеч-



ника. Он реализует значимую часть патологических реакций, связанных с нарушением регуляции адипогенеза и аппетита [4–8]. К сожалению, интерпретация результатов исследований, демонстрирующих различие в составе кишечной микробиоты у тучных и индивидов с нормальной массой тела, усложняется подтверждением причинно-следственных связей между первичными факторами, приводящими к регистрируемому дисбалансу жирового обмена, и дисбиозом. Однако достоверно показано, что колонизация желудочно-кишечного тракта здоровых мышей микрорганализмами, полученными из дистальных отделов кишечника тучных особей, вызывала прирост жировой ткани на 60% и быстрое развитие инсулинорезистентности [5]. Транслокация микробиоты лиц с ожирением в кишечник стерильных животных также сопровождалась увеличением общей и жировой массы, несмотря на низкокалорийное питание [9].

Безусловно, ожирение – ключевой, а в ряде случаев и пусковой фактор прогрессирования нарушений углеводного и липидного обменов. Следовательно, очевидна связь между составом микробиоты и метаболическим дисбалансом. Биотехнологический и физико-технический прогресс, наблюдающийся последнее десятилетие, позволил предпринять активные попытки по расшифровке функциональной связи микроорганизмов и факторов поддержания метаболического гомеостаза.

Согласно данным литературы, симбиоз макроорганизма и микробиоты в отношении липидного и углеводного обменов реализуется благодаря нескольким основным механизмам. Одна из гипотез – вовлечение микроорганизмов в синтез и метаболизм короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), а именно масляной, уксусной и пропионовой (бутирата, ацетата и пропионата

соответственно). КЖК являются производными продуктов расщепления растворимых полисахаридов. Они стимулируют рост и пролиферацию энтероцитов, выполняют роль основного энергетического субстрата для клеток кишечника [10]. Механизм влияния бутирата на регуляцию энергопотребления и углеводный обмен базируется на способности активировать специфические рецепторы, сопряженные с G-белками, или серпентины, широко представленные в адипоцитах, иммунных и эпителиальных клетках кишечника [11]. Активация данных рецепторов индуцирует секрецию пептида YY в подвздошной и толстой кишке, способствующего снижению перистальтики кишечника и оказывающего влияние на центральную регуляцию аппетита [12, 13]. Активация серпентиновых рецепторов также приводит к стимуляции секреции глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Функциональные возможности ГПП-1 подробно описаны в литературе: стимулирование постпрандиального выброса инсулина, снижение секреции глюкагона, ингибирование моторики кишечника. Это обусловило широкое применение агонистов рецепторов ГПП-1 в лечении ожирения и сахарного диабета 2-го типа [14]. Непосредственная роль рецепторов, сопряженных с G-белками, в регуляции энергетического обмена продемонстрирована на мышиных моделях. Так, у мышей с дефицитом вышеуказанных рецепторов развивалось ожирение, несмотря на нормокалорийное питание. В то же время у животных с гиперэкспрессией серпентинов не наблюдалось изменения массы тела на фоне диеты с высоким содержанием жиров. Вклад микробиоты в активацию данных рецепторов – изменение концентрации свободных жирных кислот. Ее роль в указанном процессе также подтверждается тем, что в условиях стерильности

кишечника или после антибактериальной терапии вне зависимости от выраженности экспрессии серпентинов у мышей была зафиксирована нормальная масса тела [11].

Короткоцепочечные жирные кислоты также вовлечены в регуляцию кишечного глюконеогенеза. Так, бутират и пропионат активируют экспрессию генов, ответственных за регуляцию синтеза глюкозы в слизистой оболочке кишечника через циклический аденозинмонофосфат-зависимый механизм и активацию оси «кишечник – головной мозг» посредством рецептора жирных кислот 3. В эксперименте у здоровых особей это оказывало положительный эффект на массу тела и контроль глюкозы. При этом у особей, нокаутированных по гену, кодирующему один из ключевых ферментов глюконеогенеза, аналогичных изменений не наблюдалось, несмотря на модификацию кишечной микробиоты [15, 16]. Таким образом, метаболически позитивное влияние короткоцепочечных жирных кислот реализуется только в условиях нормального кишечного глюконеогенеза.

Протективное действие КЖК в отношении поддержания барьерной функции эндотелия кишечника заключается в снижении проницаемости интестинального барьера. Механизм последнего не установлен, однако экспериментально показано, что при добавлении бутирата и пропионата к бокаловидным клеткам, с одной стороны, происходила стимуляция экспрессии мРНК гена муцина, с другой – повышение транскрипции белка клаудина 1, одного из важнейших компонентов замыкающих контактов, устанавливающего параклеточный барьер, который контролирует потоки молекул в эпителиальном межклеточном пространстве [17, 18].

В качестве еще одного механизма вовлечения микробиоты в энергетический гомеостаз



Вклад микробиоты в регуляцию энергетического обмена

следует рассматривать систему интеграции микроорганизмов в реализацию иммунного ответа и системного воспаления. Результаты ряда последних исследований свидетельствуют о роли КЖК в активации местного иммунитета посредством регуляции дифференцировки Т-клеток [19]. Одним из факторов, посредством которого микроорганизмы участвуют в регуляции иммунного статуса, является повышение концентрации ранее упомянутых короткоцепочечных жирных кислот. Данные метаболиты модулируют синтез и дифференциацию Т-клеток, секретирующих интерлейкины (ИЛ), которые выполняют важнейшую роль в регуляции аутоиммунитета, оказывая протективное воздействие на бета-клетки поджелудочной железы, и способствуют улучшению глюкозного и липидного метаболизма, а также снижению инсулинорезистентности [20]. Проанализирована связь между дисбиозом кишечника и снижением уровня ИЛ-18 в условиях подавления генов, ответственных за формирование протеинов, входящих в комплекс инфламмасом, – ключе-

вых факторов, способствующих трансформации провоспалительных цитокинов в активные формы. Другими факторами микробиотической жизнедеятельности, вовлеченными в процесс иммунного ответа, считаются липополисахариды (ЛПС). Они являются основными компонентами клеточной стенки грамотрицательных бактерий и играют ключевую роль в развитии острой и хронической форм воспаления [21]. Избыточное содержание липополисахаридов в плазме, или эндотоксемия, впервые охарактеризовано P.D. Cani и соавт. как фактор развития дислипидемии на фоне диеты с высоким содержанием жиров. У особей, которым длительное время подкожно вводили ЛПС, отмечалось снижение численности бактерий типа *Bacteroides*, повышение тощакового уровня глюкозы и развитие инсулинорезистентности [21]. Аналогичные результаты получены M. Lassenius и соавт. В ходе исследования у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа была выявлена ассоциация между уровнем ЛПС в крови и повышением уровня триглицеридов, диастоличес-

ких показателей артериального давления. В другом исследовании, включившем более тысячи пациентов, уровень эндотоксемии был значимо выше в группе сахарного диабета [22]. Воздействие микробиоты на энергетический гомеостаз реализуется посредством влияния микроорганизмов на качественный и количественный состав желчных кислот. Известно, что пропорциональные характеристики последних значимо отличаются у здоровых особей после применения антибиотиков [23]. В настоящее время значение желчных кислот в регуляции энергетического обмена до конца не определено, однако установлено, что они являются лигандами для ряда важнейших рецепторов, таких как фарнезоидный X-рецептор и мембранный рецептор желчных кислот, активация которых модифицирует глюкозный, липидный и энергетический обмена [24]. Одной из причин развития ожирения и ассоциированных с ним заболеваний являются особенности пищевого поведения. В данном контексте перспективным представляется изучение взаимосвязи микробиоты с эндоканнабиоидной системой. Данная система представлена каннабиоидными (КБ) рецепторами 1 и 2, эндогенными каннабиоидами и ферментами, участвующими в процессе их биосинтеза и деградации. Установлено, что эндоканнабиоиды влияют на энергообмен как с помощью центральных оксигенных механизмов на уровне лимбической системы, гипоталамуса, так и с помощью регуляции липогенеза [25]. Модификация микробиоты кишечника способствует снижению массы тела у тучных особей и экспрессии мРНК рецептора КБ-1. Применение антагонистов данного рецептора вызвало значимое снижение проницаемости стенки кишечника и уровня липополисахаридов



в плазме [26]. Среди других биологически активных субстанций, вовлеченных в регуляцию углеводного обмена, а именно секреции инсулина и функционирование бета-клеток, выделяют гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). В экспериментах на клетках продемонстрировано усиление пролиферации бета-клеток и секреции инсулина при добавлении лакто- и бифидобактерий, способных к синтезу ГАМК (рис.) [27, 28].

Учитывая тесную связь между микробиотой и развитием ожирения, инсулинорезистентности, нарушением углеводного и липидного обменов, предпринимались попытки выявить виды или филоотипы микроорганизмов, ответственных за нарушение метаболического гомеостаза.

Некоторые авторы связывают развитие ожирения и ассоциированных с ним заболеваний с изменением качественного состава микробиоты. Благодаря суммарному анализу всей совокупности генетического материала микроорганизмов кишечника удалось выделить две группы индивидов в зависимости от распределения и количества бактериальных генов. Первая группа характеризуется достаточным биологическим разнообразием (высокий геномный индекс) и преобладанием *Actinobacteria* и *Euryarchaeota*, а также противовоспалительных видов *Faecalibacterium prausnitzii*. Вторая – низкий геномный индексом и распространенностью условно провоспалительных видов *Bacteroidetes*, *Ruminococcus gnavus*, ассоциированных с язвенным колитом и болезнью Крона. Кроме того, у данной группы отмечались значимо более высокие уровни лептина, адипонектина, триглицеридов, свободных жирных кислот, С-реактивного белка. Несмотря на очевидную связь качественного состава микробиоты и показателей энер-

гообмена, четкая корреляция геномного индекса и ожирения в обеих группах отсутствовала, что, вероятно, обусловлено влиянием собственного генома на развитие метаболических нарушений [29]. N. Larsen и соавт. установили, что, несмотря на отсутствие различий в суммарной совокупности бактериального пула тонкой кишки, доля филоотипа *Firmicutes* у пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом 2-го типа ниже, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [30]. В более масштабном исследовании, проведенном J. Qin и соавт., у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа наблюдались дисбиотические нарушения – снижение численности бутират-продуцирующих бактерий при незначительном повышении количества условно патогенных микроорганизмов [31].

Другая гипотеза, также основывающаяся на видовой дифференциации микробиоты у лиц с ожирением и нарушениями разных видов обмена, связана с дисбиозом кишечника, при котором при неизменном потреблении пищевых компонентов микробиота обладает большей способностью к энергоизвлечению [32, 33]. Показано, что у мышей *ob/ob* с генетически детерминированным ожирением значимо преобладало количество коротких бактериальных ДНК-последовательностей, кодирующих ферменты, вовлеченные в расщепление полисахаридов и крахмала, а также генов, ответственных за синтез белков-переносчиков, обеспечивающих мембранный транспорт продуктов гидролиза (свидетельство высокой интенсивности обмена). В ранее упомянутом исследовании J. Qin и соавт. также было выявлено повышение трансмембранного транспорта сахаров, уровня метаболизации метана и деградации ксенобиотиков, что поддерживало концепцию микробиотического усиления энергоизвлечения из нутриен-

тов у лиц с избыточной массой тела [31].

Микробиота также участвует в синтезе важнейших витаминов – кофакторов, необходимых для реализации метаболического конвейера по преобразованию энергии пищи в главный источник энергетических запасов организма аденозинтрифосфат [34]. Так, тиамин (витамин В₁) выполняет роль кофактора в ферментативных реакциях расщепления пировиноградной кислоты, рибофлавин (витамин В₁₂), ниацин (витамин В₃), пантотеновая кислота (витамин В₅) участвуют в окислительно-восстановительных биохимических процессах цикла Кребса. Биотин (витамин В₇) является кофактором при метаболизме жирных кислот, лейцина и глюконогенезе. Некоторые штаммы лактобактерий способны к синтезу фолатов, в связи с чем вызывают огромный интерес как альтернатива синтезированной фолиевой кислоте [35]. Микробиота участвует в метаболизме и синтезе 25(OH)D, а также его производных посредством изменения концентрации фактора роста фибробластов 23 [36].

Учитывая вышесказанное, представляется логичным поиск потенциальных факторов, модулирующих количественный и качественный состав бактерий кишечника, с целью максимального извлечения преимуществ из симбиоза микроорганизмов и макроорганизма. Одним из таких факторов являются пробиотики. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, к пробиотикам следует относить «живые микроорганизмы», при назначении которых в корректных количествах наблюдаются положительные эффекты на организм.

Биологические и клинические эффекты пробиотиков основаны на коррекции качественного состава микробиоты с восстановлением пропорционального количества «метаболически

**Роль штаммов, входящих в состав пробиотиков, в коррекции метаболического синдрома**

Штаммы	Автор РКИ, год	Оказываемое действие
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM	S. Mahboobi, 2014 L. Ong, 2015 Y.A. Cho, 2008	Снижение липопротеинов низкой плотности Коррекция артериальной гипертензии
<i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37	L. Agerholm, 2000	Коррекция массы тела у женщин
<i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07 <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04	B.Z. De Rodas, 1996	Контроль липопротеинов низкой и высокой плотности
<i>Bifidobacterium longum</i>	G. Kiessling, 2002	Контроль холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности

полезных» бактерий. Наиболее перспективными в отношении влияния на метаболизм человека являются пробиотики, которые содержат лактобактерии и бифидобактерии.

Биологическое действие пробиотиков достигается путем активации или коррекции механизмов, посредством которых микробиота регулирует метаболический обмен и иммунный статус.

В первую очередь пробиотики и входящие в их состав бактерии характеризуются высокой способностью продуцировать КЖК. Это достигается путем ферментации конечных продуктов расщепления углеводов [37]. Показано, что лактобактерии способны к синтезу всего спектра КЖК (пропионата, бутирата, ацетата), бифидобактерии – лактата и ацетата.

Влияние пробиотиков на концентрацию конечных продуктов распада углеводов продемонстрировано при проведении экспериментов в специализированной системе – функциональном аналоге пищеварительного тракта человека (Simulator Human Microbial Ecosystem – SHIME) [38]. Механизм позитивного влияния короткоцепочечных жирных кислот на углеводный и липидный обмен описан ранее.

Пробиотики также воздействуют на синтез и секрецию кишечных пептидов, участвующих в регуляции углеводного обмена.

В настоящее время выделены виды лактобактерий, способных секретировать ГПП-1. У мышей с диабетом при добавлении в пищу вышеуказанных микроорганизмов отмечалось значимое улучшение гликемических показателей за счет повышения уровня инсулина [39]. Это может послужить основанием для изучения факторов, лежащих в основе профилактики нарушений углеводного обмена, и возможностей использования пробиотиков в качестве антидиабетических препаратов. Как указывалось ранее, лактобактерии способны синтезировать ГАМК и модулировать эндоканнабиноидную систему.

В настоящее время представлены результаты более 50 исследований, посвященных влиянию пробиотиков на микробиоту кишечника, липидный и углеводный обмен, артериальное давление. Анализ данных литературы о применении и эффектах пробиотиков свидетельствует, что в значимом количестве рандомизированных клинических исследований (РКИ) подтверждено положительное влияние модификации микробиоты на течение сахарного диабета 1-го и 2-го типов, ожирение [40–45]. Так, в 2016 г. С. Li и соавт. провели метаанализ, по результатам которого продемонстрировано значимое снижение уровня глюкозы плазмы натощак при применении пробиотиков (стандартизованная разность средних (СРС) 0,61 ммоль/л), уровня

холестерина высокой плотности (СРС 0,42 ммоль/л) без значимых различий в показателях триглицеридов, гликированного гемоглобина, индекса инсулинорезистентности, холестерина низкой плотности [46]. В том же году аналогичные результаты представлены Q. Zhang и L. Hua. Исследователи отметили более выраженные эффекты пробиотических препаратов в отношении снижения тощаковых уровней глюкозы и повышения инсулина [47]. Н. Jun и соавт. установили, что пробиотики по сравнению с плацебо значимо снижали как лабораторные показатели липидного обмена (общего холестерина (СРС 0,57 мг/дл), липопротеинов низкой плотности (СРС 0,4 мг/дл), триглицеридов (СРС 0,66 мг/дл)) при повышении уровня липопротеинов высокой плотности (СРС 0,38 мг/дл), так и значения артериального давления [48], что в совокупности свидетельствовало о роли пробиотиков в уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов. Таким образом, хотелось бы подчеркнуть, что пробиотики, которые ранее продемонстрировали эффективность в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, согласно современным данным, обладают широким спектром положительных свойств в отношении коррекции компонентов метаболического синдрома (например, штаммы, указанные в таблице).

В настоящее время накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о колоссальной роли микроорганизмов кишечника в регуляции энергетического гомеостаза. В большей степени влияние микробиоты на систему углеводного и жирового обмена реализуется посредством модуляции синтеза свободных жирных кислот, желчных кислот, ряда системных биоактивных молекул, клеточного звена иммунной системы и проницаемости кишечной стенки для липополисахаридов.



Поддержание корректного количественного и качественного состава микробиоты, в том числе с использованием пробиотических препаратов, необходимо для нормального функционирования не только желудочно-кишечного тракта,

но и системы энергетического гомеостаза. Суммированные данные систематических обзоров, включивших рандомизированные клинические исследования, свидетельствуют о широких перспективах в отношении применения пробиотиков как для

профилактики нарушений углеводного обмена, так и для коррекции уже имеющихся заболеваний, в частности сахарного диабета 2-го типа и дислипидемии. ●

При поддержке компании
ООО «Пфайзер Инновации»

Литература

1. *Backhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al.* Host-bacterial mutualism in the human intestine // *Science*. 2005. Vol. 307. № 5717. P. 1915–1920.
2. *O'Hara A.M., Shanahan F.* The gut flora as a forgotten organ // *EMBO Rep*. 2006. Vol. 7. P. 688–693.
3. *Marchesi J.R., Ravel J.* The vocabulary of microbiome research: a proposal // *Microbiome*. 2015. Vol. 3. ID 31.
4. *Zhao L.* The gut microbiota and obesity: from correlation to causality // *Nat. Rev. Microbiol*. 2013. Vol. 11. № 9. P. 639–647.
5. *Backhed F., Ding H., Wang T. et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101. № 44. P. 15718–15723.
6. *Musso G., Gambino R., Cassader M.* Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes // *Annu. Rev. Med*. 2011. Vol. 62. P. 361–380.
7. *Hartstra A.V., Bouter K.E., Backhed F., Nieuwdorp M.* Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. № 1. P. 159–165.
8. *Walters W.A., Xu Z., Knight R.* Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD // *FEBS Lett*. 2014. Vol. 588. № 22. P. 4223–4233.
9. *Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E. et al.* Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice // *Science*. 2013. Vol. 341. № 6150. ID 241214.
10. *Hur K.Y., Lee M.S.* Gut microbiota and metabolic disorders // *Diabetes Metab. J*. 2015. Vol. 39. № 3. P. 198–203.
11. *Kimura I., Ozawa K., Inoue D. et al.* The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 // *Nat. Commun*. 2013. Vol. 4. ID 1829.
12. *Karaki S., Tazoe H., Hayashi H. et al.* Expression of the short-chain fatty acid receptor, GPR43, in the human colon // *J. Mol. Histol*. 2008. Vol. 39. № 2. P. 135–142.
13. *Tazoe H., Otomo Y., Kaji I. et al.* Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions // *J. Physiol. Pharmacol*. 2008. Vol. 59. Suppl. 2. P. 251–262.
14. *Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S. et al.* Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2 // *Diabetes*. 2012. Vol. 61. № 2. P. 364–371.
15. *De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Goncalves D. et al.* Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits // *Cell*. 2014. Vol. 156. № 1–2. P. 84–96.
16. *De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Zitoun C. et al.* Microbiota-produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis // *Cell. Metab*. 2016. Vol. 24. № 1. P. 151–157.
17. *Burger-van Paassen N., Vincent A., Puiman P.J. et al.* The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: Implications for epithelial protection // *Biochem. J*. 2009. Vol. 420. № 2. P. 211–219.
18. *Wang H.B., Wang P.Y., Wang X. et al.* Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein claudin-1 transcription // *Dig. Dis. Sci*. 2012. Vol. 57. № 12. P. 3126–3135.
19. *Li Q., Gao Z., Wang H. et al.* Intestinal immunomodulatory cells (T lymphocytes): a bridge between gut microbiota and diabetes // *Mediators Inflamm*. 2018. Vol. 2018. ID 9830939.
20. *Elinav E., Strowig T., Kau A.L. et al.* NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis // *Cell*. 2011. Vol. 145. № 5. P. 745–757.
21. *Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al.* Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice // *Diabetes*. 2008. Vol. 57. № 6. P. 1470–1481.
22. *Lassenius M.I., Pietiläinen K.H., Kaartinen K. et al.* Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidaemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 8. P. 1809–1815.
23. *Swann J.R., Want E.J., Geier F.M. et al.* Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108. Suppl. 1. P. 4523–4530.
24. *Stayrook K.R., Bramlett K.S., Savkur R.S. et al.* Regulation of carbohydrate metabolism by the farnesoid X receptor // *Endocrinology*. 2005. Vol. 146. № 3. P. 984–991.
25. *Cani P.D., Plovier H., Van Hul M. et al.* Endocannabinoids at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism // *Nat. Rev. Endocrinol*. 2016. Vol. 12. № 3. P. 133–143.
26. *Everard A., Belzer C., Geurts L. et al.* Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. Vol. 110. № 22. P. 9066–9071.
27. *Hyland N.P., Cryan J.F.* A gut feeling about GABA: focus on GABA(B) receptors // *Front. Pharmacol*. 2010. Vol. 1. ID 124.
28. *Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V. et al.* Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108. № 38. P. 16050–16055.



29. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // Nature. 2013. Vol. 500. № 7464. P. 541–546.
30. Larsen N., Vogensen F.K., van den Berg F.W. et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults // PLoS One. 2010. Vol. 5. № 2. ID e9085.
31. Qin J., Li Y., Cai Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes // Nature. 2012. Vol. 490. № 7418. P. 55–60.
32. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // Nature. 2006. Vol. 444. № 7122. P. 1027–1031.
33. Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine // Science. 2005. Vol. 307. № 5717. P. 1915–1920.
34. Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives // Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2006. Vol. 3. № 1. P. 49–59.
35. LeBlanc J.G., Savoy de Giori G., Smid E.J. et al. Folate production by lactic acid bacteria and other food-grade microorganisms // Communicating current research and educational topics and trends in applied microbiology / ed. A. Méndez-Vilas, Badajoz: Formatex Research Center. 2007. P. 329–339.
36. Bora S.A., Kennett M.J., Smith P.B. et al. The gut microbiota regulates endocrine vitamin D metabolism through fibroblast growth factor 23 // Front. Immunol. 2018. Vol. 9. ID 408.
37. LeBlanc J.G., Chain F., Martín R. et al. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria // Microb. Cell. Fact. 2017. Vol. 16. № 1. P. 79.
38. Sivieri K., Morales M.L., Adorno M.A. et al. Lactobacillus acidophilus CRL 1014 improved 'gut health' in the SHIME reactor // BMC Gastroenterol. 2013. Vol. 13. ID 100.
39. Yuan X., Ni H., Chen X. et al. Identification of therapeutic effect of glucagon-like peptide 1 in the treatment of STZ-induced diabetes mellitus in rats by restoring the balance of intestinal flora // J. Cell. Biochem. 2018. [Epub ahead of print].
40. Tajadadi-Ebrahimi M., Bahmani F., Shakeri H. et al. Effects of daily consumption of synbiotic bread on insulin metabolism and serum high-sensitivity C-reactive protein among diabetic patients: a double-blind, randomized, controlled clinical trial // Ann. Nutr. Metab. 2014. Vol. 65. № 1. P. 34–41.
41. Hove K.D., Brons C., Faerch K. et al. Effects of 12 weeks of treatment with fermented milk on blood pressure, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind placebo-controlled study // Eur. J. Endocrinol. 2015. Vol. 172. № 1. P. 11–20.
42. Hosseinzadeh P., Javanbakht M.H., Mostafavi S.A. et al. Brewer's yeast improves glycemic indices in type 2 diabetes mellitus // Int. J. Prev. Med. 2013. Vol. 4. № 10. P. 1131–1138.
43. Asemi Z., Zare Z., Shakeri H. et al. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes // Ann. Nutr. Metab. 2013. Vol. 63. № 1–2. P. 1–9.
44. Shakeri H., Hadaegh H., Abedi F. et al. Consumption of synbiotic bread decreases triacylglycerol and VLDL levels while increasing HDL levels in serum from patients with type-2 diabetes // Lipids. 2014. Vol. 49. № 7. P. 695–701.
45. Mohamadshahi M., Veissi M., Haidari F. et al. Effects of probiotic yogurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized controlled clinical trial // J. Res. Med. Sci. 2014. Vol. 19. № 6. P. 531–536.
46. Li C., Li X., Han H. et al. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized, controlled trials // Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95. № 26. ID e4088.
47. Zhang Q., Wu Y., Fei X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trial // Medicina (Kaunas). 2016. Vol. 52. № 1. P. 28–34.
48. Hua L.M. Type 2 diabetes and probiotics, prebiotics and synbiotics: a meta-analysis // Chin. J. Microecol. 2016. Vol. 28. P. 1257–1268.

The Role of Intestinal Microbiota in Maintaining of Metabolic

S.Yu. Vorotnikova, Ye.A. Pigarova, L.K. Dzeranova

National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Svetlana Yuryevna Vorotnikova, vorotnikova.s.y@gmail.com

Intestinal microbiota is a complex of microorganisms that closely function with the human body. Integration of the microbiota and metabolism of the host is achieved through the regulation of the synthesis of biologically active substances such as free fatty acids, bile acids, endocannabinoids and modulation of the intestinal permeability and central mechanisms of appetite regulation. Probiotics act on all levels of integration of the system "host-microbiota", correcting dysbiosis and improving metabolic parameters, which indicates the potential for use these drugs for the prevention and treatment of obesity and associated diseases together with dietary recommendations, lifestyle modification and basic therapy.

Key words: intestinal microbiota, dysbiosis, metabolism, probiotics