

# ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ, МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА, РАЦИОНА ПИТАНИЯ И ГЕНОТИПА ПАЦИЕНТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

УДК 616.379  
doi: 10.17816/RCF16411-18

© **А.Л. Ураков<sup>1</sup>, К.Г. Гуревич<sup>2</sup>, Ю.А. Сорокина<sup>3</sup>, Л.В. Ловцова<sup>3</sup>, О.В. Занозина<sup>3,4</sup>, А.Л. Барсук<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Поволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

<sup>4</sup> ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород

Для цитирования: Ураков А.Л., Гуревич К.Г., Сорокина Ю.А., и др. Взаимосвязь клинической эффективности сахароснижающих препаратов, микробиоты кишечника, рациона питания и генотипа пациента при сахарном диабете 2-го типа. – 2018. – Т. 16. – № 4. – С. 11–18. doi: 10.17816/RCF16411-18

Поступила: 10.10.2018

Одобрена: 04.12.2018

Принята: 24.12.2018

Обзор литературы посвящен выявлению связи между кишечной микрофлорой, диетой и эффективностью сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Рассмотрены потенциальные мишени и последствия воздействия пероральными и инъекционными сахароснижающими препаратами на микробиоту у данной категории пациентов. В работе отражены современные взгляды на сахароснижающие препараты

с позиции науки метаболомики в рамках персонализированной медицины.

◆ **Ключевые слова:** микробиота; диета; метформин; глифлозины; глиптины; инкретины; глитазоны; производные сульфонилмочевины; метглитиниды; акарбоза; нейрональная синтаза оксида азота; метаболомика.

## RELATIONSHIP OF CLINICAL EFFICACY OF GLUCOSE LOWERING AGENTS, GUT MICROBIOTA, DIET, AND PATIENT'S GENOTYPE IN DIABETES MELLITUS TYPE 2

© **A.L. Urakov<sup>1</sup>, K.G. Gurevich<sup>2</sup>, I.A. Sorokina<sup>3</sup>, L.V. Lovtsova<sup>3</sup>, O.V. Zanozina<sup>3,4</sup>, A.L. Barsuk<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

<sup>2</sup> Moscow State Medical and Stomatological University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Povolzhskii Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia;

<sup>4</sup> Semashko Regional Clinical Hospital, Nizhnii Novgorod, Russia

For citation: Urakov AL, Gurevich KG, Sorokina IA, et al. Relationship of clinical efficacy of glucose lowering agents, gut microbiota, diet, and patient's genotype in diabetes mellitus type 2. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(4):11-18. doi: 10.17816/RCF16411-18

Received: 10.10.2018

Revised: 04.12.2018

Accepted: 24.12.2018

The review is devoted to revealing the connection between the intestinal microflora, diet and the effectiveness of glucose – lowering therapy in patients with type 2 diabetes. Potential targets and the effects of oral and injectable hypoglycemic agents on microbiota in this category of patients are considered. The work reflects modern views on hypoglycemic

mic drugs from the standpoint of the science of metabolomics within the framework of personalized medicine.

◆ **Keywords:** microbiota; diet; metformin; gliflozins; gliptins; incretins; glitazones; sulfonylureas; metglignides; acarbose; neuronal nitric oxide synthase; metabolomics.

О том, что полость кишечника у взрослых животных и людей не является стерильной, более того, она заселена различными микроорганизмами, известно давно. Однако реакции микробов в организмах живых людей при взаимодействии с лекарственными средствами остаются малоизученными. Специали-

сты в области клинической фармакологии уделяли недостаточное внимание этой теме, поэтому до сих пор сохраняется неясность в том, как лекарства воздействуют на функции микроорганизмов и микробиоты у здоровых и больных людей. В то же время, принимая во внимание индивидуальные особенно-

сти организма (состояние здоровья человека, пол, возраст, масса тела, различия в этническом и расовом происхождении, рацион питания, физические, химические и иммунологические характеристики среды обитания и другие факторы), нет сомнений в том, что микрофлора каждого человека — это индивидуальный набор микроорганизмов, которые также подвержены влиянию лекарственных средств, как и макроорганизм.

В ходе исследований было, в частности, показано, что полноценное формирование человека предполагает наличие у него «здорового» микробиома и их совместную адаптацию к изменяющимся условиям среды [7], а нормальная флора кишечника определяет гомеостаз, функционирование иммунной системы, нейроэндокринную регуляцию и функцию нервной системы [18]. В то же время состояние микрофлоры в кишечнике, видовое разнообразие микроорганизмов в кишечной полости, ферментативные процессы и продукты жизнедеятельности могут изменяться под влиянием многих факторов. Так, среди негативных факторов, воздействующих на целостность и функционирование микрофлоры, можно выделить «западный», индустриальный тип питания [1, 35], сдвинутые циркадные ритмы, нерациональное использование антибактериальных препаратов. Показано, что под влиянием указанных факторов нарушается гомеостаз, зубиоз, проницаемость мембран, метаболизм, формируется «метаболическая эндотоксемия» и изменяется функция нейроэндокринной системы [9, 36, 47, 56].

Отмечено также, что микробные белки могут изменить экспрессию генов и, наоборот, генетические особенности могут формировать абсолютно индивидуальную микрофлору [20, 53] и создавать предпосылки к развитию многих тяжелых заболеваний [29]. Среди них — болезнь Альцгеймера [49, 60], ожирение [12, 26], сахарный диабет 2-го типа [52], атеросклероз [38], почечная недостаточность [42], остеопороз [61] и многие другие патологии, в основе которых лежит воспаление [14], старение и нарушение полноценного функционирования связи кишечника с остальными системами организма [16, 40].

Возможное участие желудочно-кишечного тракта в патогенезе сахарного диабета 2-го типа (СД2) предполагалось еще в XIX веке. Но только в начале XX века был открыт так называемый нарушенный инкретиновый ответ у пациентов с СД2, связанный с неадекватной секрецией инсулина на пероральную нагрузку глюкозой. Поэтому глубокое изучение роли микрофлоры кишечника в формировании и течении СД2 становится актуальным [15].

Дело в том, что функция микробиоты заключается в реализации некоторых процессов, которые макроорганизм не способен выполнить самостоятельно. В частности, не секрет, что микробиота представляет собой индивидуальный набор видов, подобный отпечатку пальцев, который продуциру-

ют определенный набор биологически активных веществ. Это, в свою очередь, может регулировать экспрессию множества генов, кодировать вторичный геном, что оказывает влияние на микрофлору индивидуума [21, 22]. Это свидетельствует о взаимном влиянии микробиоты, генотипа и экзогенных факторов, которые в конечном счете, образуют фенотип.

В литературе встречается такой термин, как АММП — ассоциированный с микроорганизмами молекулярный паттерн, свойственный тому или иному состоянию организма [50]. Исследование MGWAS продемонстрировало, что у пациентов с СД2, метаболическом синдроме и ожирении количество бактерий *Bacteroides*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) (ацетат, пропионат, бутират), значительно снижено, а число бактерий *Firmicutes* значительно увеличено. При этом показано, что КЦЖК стимулируют выделение глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и анорексигенного пептида [27, 32, 44, 45].

Такие микробные метаболиты, как КЦЖК (в особенности бутират), могут влиять на геном хозяина, что проявляется уменьшением заболевания трансплантата против хозяина (РТПХ) и может объясняться регуляцией ацетилирования гистонов [26]. При этом ацетилирование происходит при протекании двух событий: репликации ДНК и активации генов. С другой стороны, однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов хозяина формируют индивидуальную микробиоту пациента, свойственную именно данному индивидууму [21]. Так, микробиота в процессе своей жизнедеятельности воздействует на генетические локусы, стимулируя или, наоборот, подавляя тот или иной признак в организме человека (склонность к ожирению, астме, гипертензии и т. п.). Это взаимодействие микроорганизмов с макроорганизмом формирует определенный метаболом человека, оказывающий влияние на состояние здоровья человека. Поэтому предполагается, что изменение метаболома позволит найти индивидуализированные подходы к фармакотерапии пациентов при некоторых болезнях, включая СД2.

Индустриальный, западноевропейский тип питания, богатый насыщенными жирами, консервированными продуктами и характеризующийся избыточным поступлением антибиотиков с животными продуктами, недостатком клетчатки и избытком сахарозы, приводит к обеднению микрофлоры кишечника, изменению соотношения бактерий рода *Firmicutes* и *Bacteroides*, *Proteobacteria* и *Bifidobacteria* [1, 2, 9, 23]. В результате изменяется pH кишечника (что важно для ферментативных процессов, усвоения микро- и макронутриентов, всасывания и действия лекарственных препаратов [3], проницаемости стенок кишечника для эндотоксинов), нейроэндокринная функция, в том числе продукция таких важных для регуляции энергетического обмена и иммунного ответа сигнальных молекул, как КЦЖК [10].

При этом депривация насыщенных жиров в диете приводит к уменьшению *Firmicutes* и росту *Bacteroides*, продуцирующих КЦЖК [33, 48, 57], следовательно, это ведет к уменьшению резистентности рецепторов ГПП-1 и улучшает передачу инкретинового сигнала по оси «кишечник — ЦНС — периферия», а также, вероятно, влияет на уменьшение резистентности к инкретин-направленной фармакотерапии. Это в свою очередь доказывает, что состояние и функционирование микробиоты кишечника пациента сказывается на работе органов на периферии.

Более того, было показано, что пересадка микробиоты здоровых доноров пациентам с метаболическим синдромом приводила к снижению инсулинорезистентности [54].

Все большее значение в комплексном подходе к рациональной фармакотерапии СД 2-го типа приобретает функциональное питание и включение в рацион неперевариваемых углеводов, инулина, арабиноксилана, хитина и полифенолов в качестве пребиотиков [30].

В многочисленных работах показано, что дисбиоз вызывает резистентность к ГПП-1 путем снижения экспрессии рецепторов к ГПП-1 и нейрональной синтазы оксида азота энтеральной нервной системы, а, как известно, NO — нейротрансмиттер передачи сигнала от рецепторов ГПП-1 в ЦНС и на периферические органы, что регулирует также и пищевое поведение, и моторику, и секрецию инсулина. В результате дисбиоза нарушается образование NO и ось «кишечник — ЦНС — периферия» (рис. 1, адаптировано из [31]).

При изучении не критической, но все же статистически значимой разницы в эффективности инкретин-направленной сахароснижающей терапии среди представителей различных этносов были выявлены не только генетически детерминированные особенности, как например, частота встречаемости полиморфизма генов [17], метаболические и лабораторные (масса тела, гликированный гемоглобин), но и особенности питания. Так, например, в Восточной Азии существует культура употребления достаточного количества «медленных» углеводов, в том числе риса, а также рыбы, богатой белком и фосфором, в то время как в западноевропейской культуре в рационе преобладают «быстрые» углеводы и большое количество насыщенных жиров. Такое питание способствует изменению микробного состава нормальной флоры кишечника, вследствие чего изменяются и процессы образования сигнальной молекулы NO, которая необходима для регуляции обмена, секреции инсулина и пищевого поведения. Продукты жизнедеятельности *Bacteroides*, такие как короткоцепочечные кислоты, напрямую стимулируют выделение ГПП-1 из L-клеток [55].

В эксперименте было показано, что уменьшение насыщенных жиров в диете позволяет восстановить нормальное соотношение микроорганизмов, что, в свою очередь, нормализует чувствительность рецепторов ГПП-1 и восстанавливает ось «кишечник — ЦНС — периферия» в инкретиновом ответе. Пища с высоким содержанием жира приводит к резистентности рецепторов ГПП-1 и снижению секреции ГПП-1 из-за дисбиоза. Известно, что умеренное

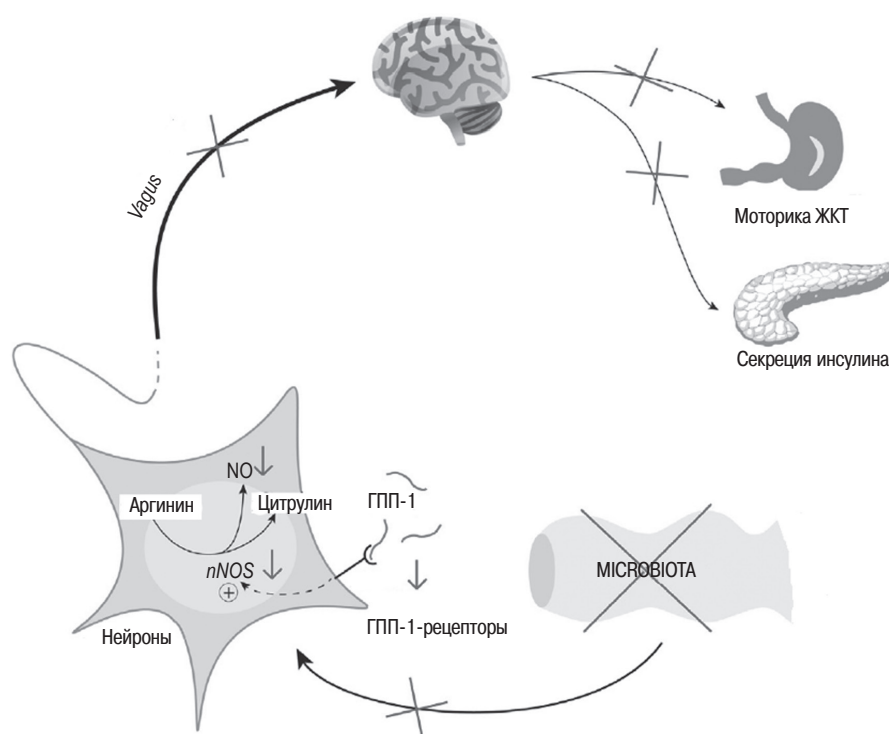


Рис. 1. Нарушение передачи инкретинового сигнала при дисбиозе кишечника

количество углеводов и белок стимулируют инкретиновый ответ. В клиническом исследовании влияния нутриентов на эффективность инкретин-направленной терапии было показано, что употребление тунца перед основным приемом пищи способствует более эффективному снижению постпрандиальной гликемии под влиянием инкретинов благодаря высокому содержанию легкоусвояемого белка и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот [59].

Вероятно, обмен аминокислот, поступающих с пищей, также вносит свой вклад в реализацию инкретинового ответа. Так, присутствие в диете аргинина, как субстрата для производства NO, может снизить толерантность к глюкозе, что улучшит передачу инкретинового сигнала по оси «кишечник–ЦНС–периферия». Другими словами, аргинин снижает резистентность рецепторов ГПП-1 к сигналу инкретинов [19].

Основываясь на результатах исследований, можно заключить, что реализация сахароснижающего действия инкретин-направленной терапии с использованием агонистов ГПП-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 зависит от рациона, в котором должны преобладать белковые составляющие с высоким содержанием аминокислоты аргинина, достаточно полиненасыщенных жирных кислот омега-3, но не омега-6. Благодаря такой диете, близкой к азиатскому типу питания, более эффективно реализуется инкретиновый ответ, нарушение которого лежит в основе развития СД2 у европейцев [46], в том числе на территории РФ [2].

#### **Влияние сахароснижающей терапии на микробиоту кишечника пациента с сахарным диабетом 2-го типа**

Сахароснижающая фармакотерапия также может влиять на микрофлору пациента. Механизмы, лежащие в основе такого плейотропного эффекта сахароснижающих препаратов, предстоит выяснить. Можно предположить, что, во-первых, нормализация углеводного обмена, компенсация гипергликемии в той или иной степени позволяют ограничить рост нежелательной микрофлоры и стимулировать размножение видов, необходимых для нормализации энергетического баланса и восстановления иммунной системы. Во-вторых, спровоцированное глюко- и липотоксичностью и окислительным стрессом хроническое воспаление в кишечнике устраняется сахароснижающими агентами, что, в свою очередь, позволяет нормализовать соотношение видового разнообразия микрофлоры.

Присутствие в микрофлоре *Akkermansia muciniphila* ассоциировано с противовоспалительным, иммуномодулирующим влиянием микробиоты на организм пациента, а также с более совершенным гомеостазом глюкозы и функцией эндотелия [25, 39].

Ключевой точкой приложения действия препаратов среди микроорганизмов микрофлоры пациента с СД2 принято считать бутират-продуциру-

ющие бактерии, а точнее, отношение *Bacteroides* и *Firmicutes* (B : F), так как именно снижение этого отношения, как выяснилось ранее, строго ассоциировано с ожирением, инсулинорезистентностью, нарушенным инкретиновым ответом [43].

Наибольшее количество клинических исследований микрофлоры было проведено при использовании метформина как наиболее распространенного и исследованного препарата. Под влиянием метформина отношение B : F, количество *Akkermansia* и *Bifidobacteria* значительно возрастает, и с этим связано терапевтическое действие препарата. Примерно таким же образом изменяет микробиоту физическая активность — нивелирует преобладание *Firmicutes* и увеличивает число бутират-продуцирующей флоры [24]. В то же время показано, что физическая нагрузка по-разному влияет на уровень энергетического обмена в зависимости от полиморфизма генов (*PPARA*, *TFAM* и др.) [8].

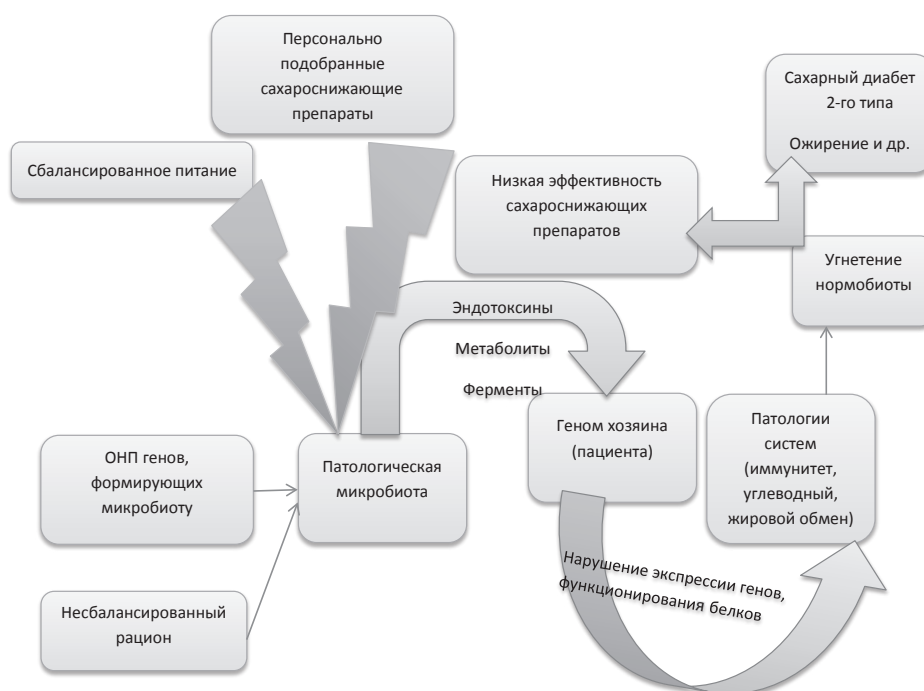
Избыток *E. coli* (*Proteobacteria*) ответственен за проявление желудочно-кишечных побочных эффектов метформина (диарея, метеоризм) [28]. Вероятно, своевременная антибактериальная терапия по ограничению избыточного роста кишечной палочки устранит побочные эффекты метформина со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В эксперименте была выявлена способность вилдаглиптина изменять микробиоту таким образом, что доля бутират-продуцирующих бактерий значительно возросла, а доля предположительно ответственных за воспаление и инсулинорезистентность (*Firmicutes*) снизилась. Короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), производимые *Bacteroides* и *Erysipelotrichaceae*, участвуют в стимуляции выработки инкретинов, метаболизме глюкозы, регуляции местного иммунитета, выработке цитокинов. При ожирении наблюдается превалирование *Firmicutes* и общее обеднение бутират-продуцирующей микробиоты, что клинически значимо корригировалось применением вилдаглиптина. В результате применения вилдаглиптина ожидаемо снизилась гликемия, а также инсулинорезистентность и уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6) [62].

При применении в эксперименте ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2-го типа был отмечен рост *Akkermansia muciniphila*, что также сопровождалось снижением маркеров воспаления, массы тела и уровня глюкозы крови [37].

Ингибиторы альфа-глюкозидазы (акарбоза) реализуют свой сахароснижающий эффект, предотвращая усвоение полисахаридов. Неусвоенные сложные сахара используются бактериями, в том числе *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium longum* и бутират-продуцирующими микроорганизмами, что благотворно сказывается на гомеостазе глюкозы и чувствительности к инсулину. Также в исследовании было отмечено, что преобладание кластера *Bacteroides* является предиктором эффективности





**Рис. 2.** Взаимосвязь микробиоты кишечника, рациона, генотипа пациента и эффективности сахароснижающих препаратов при сахарном диабете 2-го типа (ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы)

терапии акарбозой [34]. Следовательно, изменяя представителя микробиоты, можно создать предпосылки к более эффективной сахароснижающей фармакотерапии.

Тиазолидиндионы (глитазоны) — препараты, уменьшающие инсулинорезистентность жировой, мышечной ткани и печени, также известны противовоспалительной, противогрибковой и противомикробной активностью. В исследованиях глитазоны продемонстрировали свою способность подавлять рост эндотоксин-продуцирующей флоры *Enterobacteriaceae* и *Desulfovibrionaceae* [13], что способствует устранению хронического воспаления ЖКТ и эндотоксемии. В настоящее время проводятся разработки потенциальных агонистов PPAR-γ, способных повлиять на экспрессию генов микробиоты пациента с СД2, ответственных за инсулинорезистентность и гомеостаз глюкозы [51, 58].

Изученные данные многочисленных исследований позволяют сделать вывод о двусторонне направленном воздействии кишечной микробиоты и сахароснижающих препаратов. Уделяя внимание таким факторам, как режим и качество питания, поступление микронутриентов, достаточное количество клетчатки, своевременное ограничение и предупреждение инфекционного и неинфекционного воспаления в ЖКТ, умеренная физическая активность, можно не только повысить эффективность сахароснижающей терапии, но и предотвратить прогрессирование многих патологических состояний (рис. 2). Расширение информации позволит максимально индивидуализировать лечебный и профилактический фармакотерапевтический подход с учетом генетически

детерминированных признаков — полиморфных генов, мутаций [4–6] и коррекции метаболома пациента, что значительно минимизирует прямые затраты на сахароснижающую фармакотерапию при СД2 [10].

## ВЫВОДЫ

1. Микробиота кишечника связана с развитием различных патологий: ожирения, сахарного диабета, сосудистых заболеваний.
2. Микробиота кишечника формируется под влиянием генетически детерминированных особенностей пациента, а также экзогенных вариабельных факторов: диеты и лекарственных препаратов.
3. Препараты могут изменять микробиоту, в то время как микробиота может влиять на эффективность лекарственных препаратов.
4. Микробиота и факторы ее жизнедеятельности (pH, короткоцепочечные жирные кислоты, ферментативные превращения) могут вызвать эндотоксемию, влияют на геном человека и могут изменять экспрессию генов, формируя определенный фенотип, что сказывается на реализации фармакологического ответа на тот или иной препарат.
5. Изменяя рацион, назначая сахароснижающие препараты, варьируя физическую нагрузку, можно повлиять на микробиоту кишечника пациента с сахарным диабетом 2-го типа таким образом, чтобы возросла эффективность фармакотерапии и снизилась интенсивность прогрессирования заболевания.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Архангельская А.Н., Анищенко А.П., Рогозная Е.В., и др. Проблемы рационального питания в РФ // Университетская медицина Урала. – 2016. – Т. 2. – № 1. – С. 6–9. [Arkhangel'skaya AN, Anishchenko AP, Rogoznaya EV, et al. Problemy ratsional'nogo pitaniya v RF. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2016;2(1):6-9. (In Russ.)]
2. Гуревич К.Г., Никитюк Д.Б., Никонов Е.Л., и др. Роль пробиотиков и микробиоты в пищеварении, метаболизме нутриентов, гормонов и поддержании гормонального фона // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21. – № 3. – С. 45–50. [Gurevich KG, Nikityuk DB, Nikonov EL, et al. The role of probiotics and microbiota in digestion, nutrient and hormone metabolism, and hormonal background maintenance. *Profilakticheskaya meditsina*. 2018;21(3):45-50. (In Russ.)]
3. Дементьев В.Б., Ураков А.Л., Уракова Н.А. Тело человека как источник физико-химических факторов локального взаимодействия и основа создания материалов с новыми свойствами // Морфологические ведомости. – 2016. – Т. 24. – № 2. – С. 24–29. [Dement'ev VB, Urakov AL, Urakova NA. The human body as a source of physico-chemical factors of local interaction and the basis for the creation of materials with new properties. *Morphological newsletter*. 2016;24(2):24-29. (In Russ.)]
4. Козлова А.С., Пятибрат А.О., Бузник Г.В., и др. Возможные молекулярно-генетические предикторы развития патологии локомоторной системы при экстремальных физических нагрузках // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № 3. – С. 53–62. [Kozlova AS, Pyatibrat AO, Buznik GV, et al. Probable molecular genetic predictors for development of the locomotor system pathology in the extreme physical exertion. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(3):53-62. (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF13353-62.
5. Козлова А.С., Пятибрат А.О., Мельнов С.Б., и др. Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и его роль в индивидуализации фармакотерапевтической поддержки лиц, подвергающихся тяжелым психофизическим нагрузкам // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № 2. – С. 43–48. [Kozlova AS, Pyatibrat AO, Mel'nov SB, et al. Polymorphisms of xenobiotic biotransformation genes and their role in individualization of pharmacological therapy and support of humans after heavy psychophysical loading. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(2):43-48. (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF13243-48.
6. Козлова А.С., Пятибрат А.О., Пономарев Г.Н., и др. Молекулярно-генетические предикторы развития патологии локомоторной системы на фоне экстремальных физических нагрузок // Спортивная медицина, рекреация, реабилитация и АФК. – 2015. – № 3. – С. 84–92. [Kozlova AS, Pyatibrat AO, Ponomarev GN, et al. Molecular genetic predictors for development of the locomotor system pathology on the background of extreme physical exertion. *Sportivnaya meditsina, rekreatsiya, reabilitatsiya i AFK*. 2015;(3):84-92. (In Russ.)]
7. Никонов Е.Л., Гуревич К.Г. Микробиота различных локусов организма. – М., 2017. [Nikonov EL, Gurevich KG. *Mikrobiota razlichnykh lokusov organizma*. Moscow; 2017. (In Russ.)]
8. Пятибрат А.О., Мельнов С.Б., Козлова А.С., Шабанов П.Д. Особенности биохимических изменений при выполнении задач в экстремальных условиях у военнослужащих с различными генотипами генов-регуляторов метаболизма // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2015. – № 3. – С. 67–77. [Pyatibrat AO, Mel'nov SB, Kozlova AS, Shabanov PD. Character of biochemical changes in military men with different genotypes of metabolism regulator genes when performing tasks in extreme conditions. *Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations*. 2015;(3):67-77. (In Russ.)]
9. Рогозная Е.В., Игнатов Н.Г., Матосян К.А., и др. Ожирение: новый взгляд на старую проблему // Доказательная гастроэнтерология. – 2016. – Т. 5. – № 1. – С. 16–21. [Rogoznaya EV, Ignatov NG, Matosyan KA, et al. Obesity: the new view of the old problem. *Evidence-based gastroenterology*. 2016;5(1):16-21. (In Russ.)]
10. Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Ловцова Л.В., Занозин А.В. Фармакоэкономическое обоснование приемлемости генотипирования пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа при применении препарата метформин // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 126–130. [Sorokina YA, Zanozina OV, Lovtsova LV, Zanozin AV. Pharmacoeconomical approval of genotyping eligibility in patients with diabetes mellitus type 2 taking metformin. *Meditsinskiy sovet*. 2016;(19):126-130. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-126-130.
11. Alvarez-Curto E, Milligan G. Metabolism meets immunity: The role of free fatty acid receptors in the immune system. *Biochem Pharmacol*. 2016;114:3-13. doi: 10.1016/j.bcp.2016.03.017.
12. Arora T, Backhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J Intern Med*. 2016;280(4):339-49. doi: 10.1111/joim.12508.
13. Bai J, Zhu Y, Dong Y. Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats. *J Ethnopharmacol*. 2016;194:717-726. doi: 10.1016/j.jep.2016.10.043.
14. Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, Hulver MW. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie*. 2016;124:11-20. doi: 10.1016/j.biochi.2015.06.020.
15. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia*. 2013;56(5):965-972. doi: 10.1007/s00125-013-2841-0.
16. Calvani R, Picca A, Lo Monaco MR, et al. Of Microbes and Minds: A Narrative Review on the Second Brain Aging. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:53. doi: 10.3389/fmed.2018.00053.

17. Cho YM. Incretin physiology and pathophysiology from an Asian perspective. *J Diabetes Investig*. 2015;6(5):495-507. doi: 10.1111/jdi.12305.
18. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28(8):1221-1238. doi: 10.1210/me.2014-1108.
19. Clemmensen C, Smajilovic S, Smith EP, et al. Oral L-arginine stimulates GLP-1 secretion to improve glucose tolerance in male mice. *Endocrinology*. 2013;154(11):3978-83. doi: 10.1210/en.2013-1529.
20. Dabrowska K, Witkiewicz W. Correlations of Host Genetics and Gut Microbiome Composition. *Front Microbiol*. 2016;7:1357. doi: 10.3389/fmicb.2016.01357.
21. Davenport ER. Elucidating the role of the host genome in shaping microbiome composition. *Gut Microbes*. 2016;7(2):178-184. doi: 10.1080/19490976.2016.1155022.
22. Davenport ER, Cusanovich DA, Michelini K, et al. Genome-Wide Association Studies of the Human Gut Microbiota. *PLoS One*. 2015;10(11):e0140301. doi: 10.1371/journal.pone.0140301.
23. 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.
24. Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One*. 2014;9(3):e92193. doi: 10.1371/journal.pone.0092193.
25. 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;110(22):9066-71. doi: 10.1073/pnas.1219451110.
26. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(1):73-83. doi: 10.1016/j.bpg.2013.03.007.
27. Everard A, Cani PD. Gut microbiota and GLP-1. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(3):189-196. doi: 10.1007/s11154-014-9288-6.
28. 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: 10.1038/nature15766.
29. Fujisaka S, Avila-Pacheco J, Soto M, et al. Diet, Genetics, and the Gut Microbiome Drive Dynamic Changes in Plasma Metabolites. *Cell Rep*. 2018;22(11):3072-3086. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.060.
30. Geurts L, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. *Benef Microbes*. 2014;5(1):3-17. doi: 10.3920/BM2012.0065.
31. Grasset E, Puel A, Charpentier J, et al. A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP-1 Resistance through an Enteric NO-Dependent and Gut-Brain Axis Mechanism. *Cell Metab*. 2017;25(5):1075-1090. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.013.
32. Greiner TU, Backhed F. Microbial regulation of GLP-1 and L-cell biology. *Mol Metab*. 2016;5(9):753-758. doi: 10.1016/j.molmet.2016.05.012.
33. Greiner TU, Hyotylainen T, Knip M, et al. The gut microbiota modulates glycaemic control and serum metabolite profiles in non-obese diabetic mice. *PLoS One*. 2014;9(11):e110359. doi: 10.1371/journal.pone.0110359.
34. Gu Y, Wang X, Li J, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun*. 2017;8(1):1785. doi: 10.1038/s41467-017-01682-2.
35. Heiman ML, Greenway FL. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Mol Metab*. 2016;5(5):317-320. doi: 10.1016/j.molmet.2016.02.005.
36. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol*. 2018;9:1835. doi: 10.3389/fmicb.2018.01835.
37. 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. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):62. doi: 10.1186/s12933-018-0708-x.
38. Li DY, Tang WHW. Gut Microbiota and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(10):39. doi: 10.1007/s11883-017-0675-9.
39. Li J, Lin S, Vanhoutte PM, et al. Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe<sup>-/-</sup> Mice. *Circulation*. 2016;133(24):2434-2446. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645.
40. Lyu Q, Hsu CC. Can Diet Influence Our Health by Altering Intestinal Microbiota-Derived Fecal Metabolites? *mSystems*. 2018;3(2). doi: 10.1128/mSystems.00187-17.
41. Mathewson ND, Jenq R, Mathew AV, et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nat Immunol*. 2016;17(5):505-513. doi: 10.1038/ni.3400.
42. Meijers B, Farre R, Dejongh S, et al. Intestinal Barrier Function in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)*. 2018;10(7). pii: E298. doi: 10.3390/toxins10070298.
43. Montandon SA, Jornayvaz FR. Effects of Antidiabetic Drugs on Gut Microbiota Composition. *Genes (Basel)*. 2017;8(10). pii: E250. doi: 10.3390/genes8100250.
44. Psichas A, Sleeth ML, Murphy KG, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(3):424-429. doi: 10.1038/ijo.2014.153.
45. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60. doi: 10.1038/nature11450.
46. Seino Y, Kuwata H, Yabe D. Incretin-based drugs for type 2 diabetes: Focus on East Asian perspectives. *J Diabetes Investig*. 2016;7 Suppl 1:102-109. doi: 10.1111/jdi.12490.
47. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):39-58. doi: 10.1016/j.mam.2012.11.001.
48. Sonnenburg JL, Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56-64. doi: 10.1038/nature18846.
49. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693(Pt B):128-133. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.015.

50. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016;22(7):713-722. doi: 10.1038/nm.4142.
51. Tomas J, Mulet C, Saffarian A, et al. High-fat diet modifies the PPAR-gamma pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(40):E5934-E5943. doi: 10.1073/pnas.1612559113.
52. Tuomainen M, Lindstrom J, Lehtonen M, et al. Associations of serum indolepropionic acid, a gut microbiota metabolite, with type 2 diabetes and low-grade inflammation in high-risk individuals. *Nutr Diabetes*. 2018;8(1):35. doi: 10.1038/s41387-018-0046-9.
53. Ussar S, Fujisaka S, Kahn CR. Interactions between host genetics and gut microbiome in diabetes and metabolic syndrome. *Mol Metab*. 2016;5(9):795-803. doi: 10.1016/j.molmet.2016.07.004.
54. 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.
55. Wang R, Zang P, Chen J, et al. Gut Microbiota Play an Essential Role in the Antidiabetic Effects of Rhein. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:6093282. doi: 10.1155/2018/6093282.
56. Weiss GA, Hennek T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(16):2959-77. doi: 10.1007/s00018-017-2509-x.
57. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-108. doi: 10.1126/science.1208344.
58. Xu P, Hong F, Wang J, et al. DBZ is a putative PPARgamma agonist that prevents high fat diet-induced obesity, insulin resistance and gut dysbiosis. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2017;1861(11 Pt A):2690-2701. doi: 10.1016/j.bbagen.2017.07.013.
59. Yamane S, Inagaki N. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis. *J Diabetes Investig*. 2018;9(2):262-264. doi: 10.1111/jdi.12762.
60. Yarandi SS, Peterson DA, Treisman GJ, et al. Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(2):201-212. doi: 10.5056/jnm15146.
61. Zhang J, Lu Y, Wang Y, et al. The impact of the intestinal microbiome on bone health. *Intractable Rare Dis Res*. 2018;7(3):148-155. doi: 10.5582/irdr.2018.01055.
62. 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: 10.1371/journal.pone.0184735.

♦ Информация об авторах

**Александр Ливиевич Ураков** — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра общей и клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск. E-mail: urakoval@live.ru.

**Константин Георгиевич Гуревич** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития», факультета педагогического образования в высшей медицинской школе. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва. E-mail: kgurevich@mail.ru.

**Юлия Андреевна Сорокина** — канд. биол. наук, доцент, кафедра общей и клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Поволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: zwx@inbox.ru.

**Любовь Валерьевна Ловцова** — д-р мед. наук, доцент, заведующая, кафедра общей и клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Поволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: lovcovalubov@mail.ru.

**Ольга Владимировна Занозина** — д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Поволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; заведующая отделением эндокринологии, ГБУЗ НО Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород. E-mail: zwx2@mail.ru.

**Александр Львович Барсук** — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей и клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Поволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород. E-mail: bar-suk@yandex.ru.

♦ Information about the authors

**Aleksandr L. Urakov** — Dr. Med. Sci., Professor, Head, Department of General and Clinical Pharmacology. Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia. E-mail: urakoval@live.ru.

**Konstantin G. Gurevich** — PhD, Professor, Head, Department of UNESCO. Moscow State Medical and Stomatological University, Moscow, Russia. E-mail: kgurevich@mail.ru.

**Iuliia A. Sorokina** — PhD, Assistant Professor, Department of General and Clinical Pharmacology. Povolzhskii Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia. E-mail: zwx@inbox.ru.

**Liubov V. Lovtsova** — Dr. Med. Sci., Assistant Professor, Head, Department of General and Clinical Pharmacology. Povolzhskii Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia. E-mail: lovcovalubov@mail.ru.

**Olga V. Zanozina** — Dr. Med. Sci., Professor, Department of Hospital Therapy, Povolzhskii Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia; Semashko Regional Clinical Hospital, Nizhnii Novgorod, Russia. E-mail: zwx2@mail.ru.

**Aleksandr L. Barsuk** — PhD, Assistant Professor, Department of General and Clinical Pharmacology. Povolzhskii Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia. E-mail: bar-suk@yandex.ru.