

РОЛЬ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ТРАНСФОРМАЦИЯХ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ШУНТИРУЮЩЕГО ТИПА



© А.М. Мкртумян¹, И.Ю. Яковенко¹, А.А. Ботов^{1,2*}, Т.У. Самратов¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

²Больница Центросоюза РФ, Москва

Сегодня позитивное влияние бариатрических операций на течение сахарного диабета 2 типа подробно изучено. При этом активно обсуждаются не только эффект непосредственного снижения массы тела и инкретиновая теория, но и иные механизмы нормализации гликемии. Так, особое внимание уделяется обмену желчных кислот и их влиянию на различные показатели гомеостаза, в том числе углеводный обмен. После бариатрических вмешательств шунтирующего типа пассаж желчи по желудочно-кишечному тракту, а также ее взаимодействие с пищевыми массами существенно меняются, что послужило основанием для изучения данного явления. Накопленная на сегодня информация указывает на колоссальные изменения, происходящие не только в анатомии, но и в физиологии желудочно-кишечного тракта после бариатрических операций шунтирующего типа. Существенным изменениям подвергаются состав кишечной микробиоты и состав желчи. Большинство имеющихся на сегодня работ говорит о том, что данные изменения являются причиной целого ряда метаболических перестроек и непосредственно влияют на углеводный обмен. Данный вопрос все еще находится в стадии изучения и накопления необходимой информации, однако уже сегодня с уверенностью можно заявить о том, что роль пассажа желчи, циркуляции желчных кислот и реструктуризации кишечной микробиоты в регуляции углеводного обмена и энергетического баланса после бариатрических операций шунтирующего типа представляет собой чрезвычайную значимость.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчные кислоты; кишечная микробиота; сахарный диабет 2 типа; ожирение; бариатрическая хирургия; желудочное шунтирование

THE ROLE OF BILE ACIDS AND INTESTINAL MICROBIOTA IN METABOLIC TRANSFORMATIONS AFTER GASTRIC BYPASS SURGERY

© Ashot M. Mkrtyumyan¹, Igor Y. Yakovenko¹, Aleksey A. Botov^{1,2}, Timur U. Samratov¹

¹Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²Central Union Hospital of Russian Federation, Moscow, Russia

Today, the positive impact of bariatric surgery on the course of type 2 diabetes mellitus has been studied in detail. At the same time, not only the effect of direct weight loss and the incretin theory, but also other mechanisms for normalizing glycemia are being actively discussed. Thus, special attention is paid to the metabolism of bile acids and their influence on various indicators of homeostasis, including carbohydrate metabolism. After bariatric interventions of the bypass type, the passage of bile through the gastrointestinal tract, as well as its interaction with food masses, changes significantly, which served as the basis for studying this phenomenon. The information accumulated to date indicates enormous changes occurring not only in the anatomy, but also in the biology of the gastrointestinal tract after bariatric bypass surgery. The composition of the intestinal microbiota and the composition of bile masses undergo significant changes. Most of the works available today suggest that these changes are the cause of a number of metabolic rearrangements, and directly affect carbohydrate metabolism. This issue is still under study and accumulation of the necessary information, but today it can be stated with confidence that the role of bile passage, bile acid circulation and restructuring of the intestinal microbiota in the regulation of carbohydrate metabolism and energy balance after bariatric bypass surgery is of extreme importance.

KEYWORDS: bile acids; gut microbiota; type 2 diabetes mellitus; obesity; bariatric surgery; gastric bypass

ВЛИЯНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

В норме желчные кислоты (ЖК) синтезируются в гепатоцитах и в конъюгированном виде попадают в 12-перстную кишку в составе желчи. Завершив свою роль в пищеварении жиров, ЖК попадают в дистальные отделы тонкой кишки, подвергаются декарбоксилированию

и деконъюгации под воздействием специфической кишечной микрофлоры, после чего наибольшая часть свободных ЖК резорбируется энтероцитами. Около 50% ЖК всасывается в кишечнике пассивно, остальная часть — путем активного транспорта, затем через русло портального кровотока возвращаются в печень. Данный процесс носит название энтерогепатической циркуляции и изучен весьма подробно. Известно, что ЖК после резорбции



внутри энтероцитов возбуждают специфические ядерные рецепторы, в первую очередь — фарнезоидные рецепторы FXR (farnesoid X receptor). Данный рецептор регулирует экспрессию белков транспортеров OSTA/ β , ответственных за перенос ЖК из энтероцита в портальный кровоток [1]. Таким образом, FXR является основным звеном в осуществлении процесса энтерогепатической циркуляции ЖК. Однако сегодня стали известны и другие эффекты активации данного типа рецепторов. Последние данные показали, что ЖК как лиганд к FXR рецептору влияют не только на обмен липидов, но и участвуют в комплексной реакции организма на усваивание питательных веществ, в том числе углеводов. Так, активация FXR в энтероцитах приводит к инсулиноподобным эффектам в печени через ряд опосредованных воздействий на белки FGF-19, что является значительным фактором в регуляции гликемии [2]. Помимо этого, установлено, что не только в тонкой кишке, но и в самой печени экспрессируется значительное количество фарнезоидных рецепторов. Проведены уникальные исследования на животных, показывающие, что у мышей с дефектом FXR отмечается стойкая гипергликемия за счет торможения гликогенеза и активации глюконеогенеза в печени [3, 4]. При этом специфические добавки, активирующие утраченные механизмы функционирования данного рецептора, приводили к нормализации гликемии. Выяснено также, что при возбуждении FXR происходит активация GLUT-4 (glucose transporter type 4), таким образом улучшаются печеночный захват и утилизация глюкозы.

Помимо изложенных выше воздействий, установлено, что в L-клетках подвздошной кишки ЖК являются лигандами к рецептору типа TGR5. Различными исследователями показано, что активация данного рецепторного аппарата усиливает потребление кислорода и расход энергии в тканях и повышает толерантность к глюкозе [7, 8], что представляется крайне важными изолированными механизмами регуляции энергетического баланса. Также широко известно, что активация TGR5 провоцирует выброс специфических инкретиновых пептидов, в первую очередь глюкагоноподобного пептида типа 1 (ГПП-1), что хорошо изучено как у животных, так и у людей [5, 6]. Таким образом, не столько контакт просто пищевых масс с L-клетками подвздошной кишки, сколько контакт пищевых масс и желчи с TGR5, приводит к инкретиновому ответу. Данное явление представляет большой интерес, ведь именно инкретиновому ответу сегодня приписывается основной удельный вес во влиянии бариатрической хирургии на течение сахарного диабета 2 типа (СД2), и можно предположить, что именно изменение в пассаже желчи, а не столько в пассаже пищевых масс, приводят к изменениям в инкретиновой реакции. Данное положение позволяет пересмотреть целый ряд тезисов в трактовании метаболических эффектов бариатрической хирургии.

Таким образом, становится очевидно, что ЖК, воздействуя на ряд специфических ядерных рецепторов в тонкой кишке и в печени, играют огромную роль в метаболизме углеводов, способствуя усвоению и адекватному использованию основного энергетического субстрата — глюкозы. Данное воздействие, очевидно, тесно взаимосвязано с основной ролью ЖК в организме. Ведь, как известно, ведущая функция желчи и ЖК в пищеварении — эмульгирование жиров для их дальнейшего всасывания

и метаболизма. Конечный продукт усвоенных из пищи жиров — жирные кислоты, которые «хранятся» в организме в форме триглицеридов. В свою очередь, для образования последних необходим глицерин-3-фосфатный скелет, образующийся в процессе метаболизма из банальной внутриклеточной глюкозы [9, 10]. Так, для усвоения и аккумуляции жира в организме необходим адекватный углеводный обмен. Такова анаболическая роль работы ЖК, ведь усвоенные жиры не смогут быть адекватно накоплены и использованы в организме без наличия внутриклеточной глюкозы. Помимо этого, известно, что для адекватного использования жиров как энергетического субстрата также необходима глюкоза. Ведь конечный продукт окисления ЖК — ацетил-КоА — утилизируется в итоге в цикле Кребса с образованием цитрата. Однако в случае, если внутриклеточной глюкозы недостаточно и цикл Кребса функционирует неадекватно, ацетил-КоА не может быть метаболически эффективно утилизирован и преобразуется в кетоновые тела [11].

Как уже отмечалось выше, именно кишечная микрофлора делает возможным специфический процесс декарбоксилирования и деконъюгации ЖК, их дальнейшую рециркуляцию и выполнение метаболических функций. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека колонизирован уникальным сообществом, кишечной микробиотой, которая несет биоинформацию более чем 3 млн различных микробных генов, что примерно в 150 раз превышает количество информации, заложенной в геноме человека [12]. Таким образом, становится ясно, что детерминированный природой функционал кишечной микрофлоры крайне велик. Учитывая данный факт, неудивительно, что негативные изменения в ее составе могут приводить к заболеваниям обмена веществ [13]. Накапливаются сведения о том, что у больных ожирением с сопутствующим СД2 наблюдаются значительные изменения в составе микробиоты в сравнении со здоровыми людьми, что объясняется повышенной потенциальной усваивать энергию из получаемой пищи [14]. Данный феномен был отмечен даже у близнецов (тучных и худых) с идентичным генетическим фоном [15]. В отношении СД2 без ожирения имеется меньше сведений, однако есть редкие работы, демонстрирующие сдвиг кишечной микробиоты при данном заболевании, коррелирующий с гипергликемическим состоянием [16, 17]. Соответственно, различное модифицирование кишечной микробиоты может как негативно, так и позитивно влиять на углеводный баланс. Это подкрепляется исследованием A. Vrieze и соавт., при котором пероральный прием кишечной микробиоты от худых доноров мышами с метаболическим синдромом приводил к временному улучшению чувствительности к инсулину, демонстрируя корреляцию между составом кишечной микробиоты и гликемией реципиента [18]. Серьезным подтверждением того, что структура микрофлоры влияет на углеводный обмен, выступает также факт усиления чувствительности к инсулину после фекальной трансплантации у людей с метаболическим синдромом от здорового донора. Также интересно, что через 12 нед, по-видимому, срок, за который кишечная флора донора претерпевает угнетение со стороны организма реципиента, чувствительность тканей реципиента к инсулину существенно снижалась [18].

ИЗМЕНЕНИЯ В СОСТАВЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И РЕЦЕПТОРНОМ АППАРАТЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ШУНТИРУЮЩЕГО ТИПА. ВЗАИМОСВЯЗЬ С ЭНЕРГЕТИЧЕСКИМ ОБМЕНОМ

Известно, что при изменениях в анатомии ЖКТ, которые происходят после шунтирующих бариатрических операций, состав кишечной флоры меняется в сторону расширения ее фенотипа [19–21]. Пищевые массы меньше взаимодействуют с соляной кислотой и пепсином, практически не находясь в желудке. Пища попадает не в 12-типерстную кишку и в начальный отдел тощей, а практически сразу в подвздошную кишку, таким образом контакт с панкреатическим соком и желчью происходит значительно позднее, чем в норме. Несомненно измененный пассаж химуса и его новый состав — это стресс и стимул к адаптации и перестройке микробиоты кишечника. Последняя в норме у человека в основном содержит семь типов бактерий: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* [20, 22]. Анализ данных групп микроорганизмов у пациентов с ожирением после операции Ру-гастрошунтирования (Ру-ГШ), по сравнению с таковыми на исходном уровне перед операцией или в контрольной группе, показал стойкое увеличение количества *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Firmicutes* [20, 2–26]. Данные результаты в значительной степени соответствовали исследованиям, проведенным на грызунах [27].

Интересным является исследование А. Damms-Machado и соавт., сравнивающее бариатрическую хирургию и обычную низкокалорийную диету. Результат демонстрирует успех первой: состав кишечной микрофлоры у людей с ожирением после операции сдвинулся в сторону фенотипа, аналогичного таковому у людей с нормальной массой тела. При диете такого эффекта отмечено не было [25]. Важным является и наблюдение, демонстрирующее, что после Ру-ГШ изменения в микробиоте разительно отличались от таковых после рукавной резекции желудка, там они оказались менее выраженными, что снова же согласуется с другим исследованием, проведенным на грызунах [28]. Также значимым исследованием на животных представляется работа А. Liou, в которой продемонстрировано влияние фенотипа кишечной микрофлоры на энергетический обмен после бариатрических операций. Так, трансплантация фекальных препаратов от мышей с ожирением, оперированных в объеме Ру-ГШ, реципиентам с ожирением, не перенесшим операцию, вызвала потерю жировой массы. Это указывает на то, что измененный профиль микробиоты дистального отдела кишечника является самостоятельным фактором снижения веса после бариатрических операций шунтирующего типа [27].

Сегодня не возникает сомнений: реструктуризация кишечной микробиоты после бариатрических операций сопровождается определенными изменениями в энтерогепатической циркуляции ЖК. Очевидно, что это взаимовлияющие друг на друга процессы: состав желчи обуславливает жизнедеятельность кишечной микрофлоры [29], а различные изменения в составе последней могут приводить как к редукции, так и к индукции процессов деконъюгации ЖКТ и, следовательно, изменению их реабсорбции в кровотоки. Известно, что декарбоксии-

лированные формы ЖК, являясь молекулами гидрофобными, более активно воздействуют на фарнезоидные рецепторы в стенке кишки [30]. Таким образом, изменение процесса деконъюгации моментально изменяет работу FXR-аппарата. Есть сообщения, демонстрирующие усиление воздействия ЖК на фарнезоидный рецепторный аппарат и одновременную экспрессию гена *FXR* в печени после шунтирующих операций, что сопровождалось улучшением ряда метаболических показателей [31–33]. Помимо этого, в работе Н. Zhang и соавт. показано, что уровни ЖК в сыворотке крови значительно повышаются у пациентов через 2–4 года после гастрощунтирования. Более того, эти уровни отрицательно коррелируют с уровнем глюкозы в крови после приема пищи и положительно — с секрецией ГПП-1, что указывает на тесную взаимосвязь данных процессов [20]. Помимо активации FXR-аппарата, после бариатрических операций описывают и изменения в работе рецепторов типа TGR5. Кишечная экспрессия TGR5 после оперативного лечения значительно возрастает, чем объясняют усиленную продукцию ГПП-1 после оперативного лечения [32, 34]. Влияние количественных и качественных изменений в составе желчи на метаболизм глюкозы также подтверждается клиническим применением солей урсодезоксихолевой кислоты. Данные препараты могут изолированно способствовать компенсации гликемии у пациентов с СД2 [21].

Однако R. Steinert и соавт. демонстрируют в своем исследовании противоречащие результаты. В данной работе был изучен уровень ЖК в сыворотке крови у пациентов с ожирением до и после операции гастрощунтирования. Было показано, что уровни сывороточных ЖК снижались через неделю после операции, незначительно увеличивались через 3 мес после операции и значительно увеличивались через 1 год после вмешательства [35]. Однако существенное увеличение секреции пептида YY и ГПП-1 и улучшение гликемического контроля можно было отметить уже через 1 нед после оперативного лечения. Это наблюдение может говорить о том, что ранний эффект в отношении гликемии, возможно, и не обусловлен изменением в циркуляции ЖК. Возможно, данный механизм лежит в основе поддержания и кумулирования метаболического эффекта после бариатрических операций шунтирующего типа [36], а не является триггерным. В любом случае, удельный вес того или иного компонента изолированно не ясен, и это еще предстоит выяснить в процессе научных исследований.

В свою очередь, крайне весомым аргументом в дискуссии на данную тему представляется исследование С. Flynn и соавт., проведенное на грызунах с ожирением, вызванным диетой, и подвергшихся затем хирургическому изменению анатомии ЖКТ. В трех разных группах были выполнены следующие вмешательства: отвод желчи из желчного пузыря непосредственно в двенадцатиперстную кишку (GB-D), тощую кишку (GB-J) или подвздошную кишку (GB-IL) [37]. Стоит отметить, что пассаж панкреатического сока и основной части желчи, поступающей в кишку непосредственно после секреции в печени, не претерпел изменений. По сравнению с другими операциями на желчевыводящих путях, отведение желчи в подвздошную кишку (GB-IL) приводило к наиболее существенному снижению массы тела и улучшению метаболизма липидов и глюкозы. Данное

исследование показало, что изменение пассажа желчи и желчных кислот изолированно могут оказывать благотворное влияние на нарушенный обмен веществ независимо от хирургических манипуляций с непрерывностью самого кишечника. Кроме того, было отмечено, что уровни ЖК в сыворотке крови были значительно повышены у мышей из группы GB-IL, но не заметно отличались в когортах GB-D или GB-J, что указывает на то, что желчные кислоты реализуют свой функциональный потенциал именно в дистальной части тонкой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеизложенные данные указывают на колоссальные изменения, происходящие не только в анатомии, но и в биологии ЖКТ после бариатрических операций шунтирующего типа. Существенным изменениям подвергаются состав кишечной микробиоты и состав желчных масс. Большинство имеющихся на сегодня работ говорит о том, что данные изменения являются причиной целого ряда метаболических перестроек и непосредственно влияют на углеводный обмен. Данный вопрос все еще находится в стадии изучения и накопления необходимой информации, однако уже сегодня с уверенностью можно

заявить о том, что роль пассажа желчи, циркуляции ЖК и реструктуризации кишечной микробиоты в регуляции углеводного обмена и энергетического баланса после бариатрических операций шунтирующего типа представляет собой чрезвычайную значимость.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование. Данная работа не имела спонсорской поддержки и проведена без привлечения каких-либо иных источников финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного и потенциального конфликта интересов, связанных с содержанием и публикацией данной статьи.

Участие авторов. Мкртумян А.М. — концепция и дизайн статьи, внесение в текст статьи правок с целью повышения научной ценности статьи; Яковенко И.Ю. — концепция и дизайн статьи, внесение в текст статьи правок с целью повышения научной ценности статьи; Ботов А.А. — концепция и дизайн статьи, сбор и анализ данных, составление текста статьи; Самратов Т.У. — редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией и выразили согласие нести ответственность за все аспекты проведенной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Dawson PA, Hubbert M, Haywood J, et al. The heteromeric organic solute transporter alpha-beta, ostalpha-ostbeta, is an ileal basolateral bile acid transporter. *J Biol Chem*. 2005;280:960-968.
- Kir S, Beddow SA, Samuel VT, et al. FGF19 as a Postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis. *Science (80-)*. 2011;331(6024):1621-1624. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1198363>
- Cariou B, van Harmelen K, Duran-Sandoval D, et al. The farnesoid X receptor modulates adiposity and peripheral insulin sensitivity in mice. *J Biol Chem*. 2006;281(16):11039-11049. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M510258200>
- Ma K. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2006;116(4):1102-1109. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI25604>
- Wu T, Bound MJ, Standfield SD, et al. Effects of rectal administration of taurocholic acid on glucagon-like peptide-1 and peptide YY secretion in healthy humans. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15(5):474-477. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12043>
- Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab*. 2009;10(3):167-177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001>
- Watanabe M, Houten SM, Matakai C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*. 2006;439(7075):484-489. doi: <https://doi.org/10.1038/nature04330>
- Pol S, Noriega LG, Nomura M, et al. The bile acid membrane receptor TGR5: A valuable metabolic target. *Dig Dis*. 2011;29(1):37-44. doi: <https://doi.org/10.1159/000324126>
- Fisette A, Poursharifi P, Oikonomopoulou K, et al. Paradoxical glucose-sensitizing yet proinflammatory effects of acute asp administration in mice. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/713284>
- Germinario R, Sniderman AD, Manuel S, et al. Coordinate regulation of triacylglycerol synthesis and glucose transport by acylation-stimulating protein. *Metabolism*. 1993;42(5):574-580. doi: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(93\)90215-A](https://doi.org/10.1016/0026-0495(93)90215-A)
- Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А. *Б63 Биологическая химия*. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2008. [Severin ES, Alejnikova TL, Osipov EV, Silaeva SA. *B63 Biologicheskaya himiya*. Moscow: ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»; 2008. (In Russ.)].
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. doi: <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2369-2379. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunen 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>
- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS One*. 2010;5(2):e9085. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
- 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: <https://doi.org/10.1038/nature11450>
- 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.e7. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
- Palleja A, Kashani A, Allin KH, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota. *Genome Med*. 2016;8(1):67. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0312-1>
- Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(7):2365-2370. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0812600106>
- Anhê FF, Varin TV, Schertzer JD, Marette A. The gut microbiota as a mediator of metabolic benefits after bariatric surgery. *Can J Diabetes*. 2017;41(4):439-447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.02.002>
- Graessler J, Qin Y, Zhong H, et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(6):514-522. doi: <https://doi.org/10.1038/tpj.2012.243>
- Jørgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Møller KN, et al. Improvements in glucose metabolism early after gastric bypass surgery are not explained by increases in total bile acids and fibroblast growth factor 19 concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E396-E406. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1658>
- 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>

25. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/806248>
26. Kong L-C, Tap J, Aron-Wisnewsky J, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):16-24. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.058743>
27. Liou AP, Paziuk M, Luevano J-M, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*. 2013;5(178). doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005687>
28. Guo Y, Liu C-Q, Shan C-X, et al. Gut microbiota after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in a diabetic rat model: Increased diversity and associations of discriminant genera with metabolic changes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(3):e2857. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2857>
29. Inagaki T, Moschetta A, Lee Y-K, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(10):3920-3925. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0509592103>
30. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2017. — Т. 25. — №2. — С. 87-91. [Grinevich VB, Sas EI. Fiziologicheskie efekty zhelchnykh kislot. *RMZH. Medicinskoe obozrenie*. 2017;25(2):87-91. (In Russ.)].
31. Ahlin S, Cefalo C, Bondia-Pons I, et al. Bile acid changes after metabolic surgery are linked to improvement in insulin sensitivity. *Br J Surg*. 2019;106(9):1178-1186. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.11208>
32. Browning MG, Pessoa BM, Khoraki J, Campos GM. Changes in bile acid metabolism, transport, and signaling as central drivers for metabolic improvements after bariatric surgery. *Curr Obes Rep*. 2019;8(2):175-184. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00334-4>
33. Tabasi M, Ashrafian F, Khezerloo JK, et al. Changes in gut microbiota and hormones after bariatric surgery: a Bench-to-Bedside review. *Obes Surg*. 2019;29(5):1663-1674. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-019-03779-7>
34. Chaudhari SN, Luo JN, Harris DA, et al. A microbial metabolite remodels the gut-liver axis following bariatric surgery. *Cell Host Microbe*. 2021;29(3):408-424.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.12.004>
35. Steinert RE, Peterli R, Keller S, et al. Bile acids and gut peptide secretion after bariatric surgery: A 1-year prospective randomized pilot trial. *Obesity*. 2013;21(12):E660-E668. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20522>
36. Xu G, Song M. Recent advances in the mechanisms underlying the beneficial effects of bariatric and metabolic surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2021;17(1):231-238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.08.028>
37. Flynn CR, Albaugh VL, Cai S, et al. Bile diversion to the distal small intestine has comparable metabolic benefits to bariatric surgery. *Nat Commun*. 2015;6(1):7715. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms8715>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ботов Алексей Андреевич**, врач-хирург [Aleksey A. Botov, MD]; адрес: 107150, Россия, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39 [address: 39, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107150, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2013-4095>; eLibrary SPIN: 7913-2170; e-mail: botov48@gmail.com

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Яковенко Игорь Юрьевич, д.м.н., профессор [Igor Y. Yakovenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2082-7171>; eLibrary SPIN: 3111-8971; e-mail: yakovenko8465@yandex.ru

Самратов Тимур Уралович, к.м.н., доцент [Timur U. Samratov, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6994-7188>; eLibrary SPIN: 5864-9418; e-mail: samratov1965@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мкртумян А.М., Яковенко И.Ю., Ботов А.А., Самратов Т.У. Роль желчных кислот и кишечной микробиоты в метаболических трансформациях после бариатрических операций шунтирующего типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 499-503. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12880>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mkrtyumyan AM, Yakovenko IY, Botov AA, Samratov TU. The role of bile acids and intestinal microbiota in metabolic transformations after gastric bypass surgery. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):499-503. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12880>