

Абатуров А.Е., Никулина А.А.  
Днепропетровская медицинская академия, Днепр, Украина

Abaturov A., Nikulina A.  
Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro, Ukraine

## Терапия антибиотиками как фактор риска развития ожирения у детей

### Antibiotic Therapy as a Risk Factor of Obesity Development in Children

---

#### Резюме

---

Настоящий обзор научной литературы посвящен вопросам, связанным с механизмами антибактериально-индуцированного адипогенеза. Антибиотиками, наиболее высоко ассоциированными с развитием ожирения у детей, считают: амоксициллин, цефотаксим, макролиды, тетрациклины, ванкомицин. На основании результатов филогенетических, метагеномных исследований эффектов антибиотиков установлено, что их применение в антенатальном, раннем постнатальном периоде приводит к пролонгированным изменениям как состава, так и функционирования микробиома, которые ассоциированы с повышенным риском последующего увеличения массы тела ребенка. Механизмы непосредственного влияния антибиотиков на адипогенез связаны с их способностью повышать аппетит за счет стимуляции высвобождения орексина и меланин-концентрирующего гормона; увеличивать абсорбцию пищевых ингредиентов; активировать липогенез; индуцировать митохондриальную дисфункцию и тем самым способствовать накоплению жирных кислот. Применение антибиотиков существенно изменяет структуру микробиома кишечника, а именно: развитие ожирения связано с высоким уровнем представительства бактерий филумов Actinobacteria и Firmicutes в сочетании со снижением численности бактерий Bacteroidetes, Verrucomicrobia и Faecalibacterium prausnitzii. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома могут существенно влиять на аппетит, так как уровень грелина, вызывающего аппетит, положительно коррелирует с представительством бактерий Bacteroides и Prevotella, и отрицательно – с численностью бактерий Bifidobacterium, Lactobacillus, Blautia coccoides и Eubacterium rectale. Доказано, что применение некоторых антибиотиков сопровождается не только накоплением висцерального жира, но и приводит к развитию как неалкогольной болезни печени, так и инсулинорезистентности. Рецепторы FXR и TGR5 являются сенсорами изменений микробиоты кишечника, которые участвуют в регуляции метаболических процессов макроорганизма. Развитие ожирения характеризуется наличием низкоуровневого системного воспаления. При развитии ожирения по мере увеличения размеров адипоцитов фенотип макрофагов меняется на провоспалительный фенотип M1. Накопление провоспалительных клеток в висцеральной жировой ткани является важной причиной развития инсулинорезистентности. В настоящее время необходимость применения антибиотиков при лечении инфекционных заболеваний, вызванных бактериальными агентами, не вызывает никаких клинических сомнений. Однако появление научных сведений о метаболических эффектах, возникновение которых ассоциировано с антибиотикотерапией, ставит клинические новые

задачи, решение которых, вероятно, лежит в оптимизации режимов применения антибиотиков и выборе сопровождающих лекарственных средств.

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, фактор риска, ожирение, микробиом, адипогенез.

---

### Abstract

---

This review of scientific literature is devoted to issues related to the mechanisms of antibacterial-induced adipogenesis. The antibiotics most highly associated with the development of obesity in children are the following: amoxicillin, cefotaxime, macrolides, tetracyclines, vancomycin. On the base of the results of phylogenetic, metagenomic studies of the effects of antibiotics, it was found that their use in the antenatal, early postnatal period leads to prolonged changes in both the composition and functioning of the microbiome, which is associated with the increased risk of subsequent increase of body weight of the child. The mechanisms of direct effect of antibiotics on adipogenesis are associated with their ability to increase appetite, by stimulating the release of orexin and melanin-concentrating hormone; increase the absorption of food ingredients; activate lipogenesis; induce mitochondrial dysfunction and thereby contribute to accumulation of fatty acids. The use of antibiotics significantly changes the structure of the intestinal microbiome, namely, the development of obesity is associated with a high representation of phylum bacteria Actinobacteria and Firmicutes in combination with the decrease of the number of bacteria Bacteroidetes, Verrucomicrobia and Faecalibacterium prausnitzii. Antibiotic-induced changes in the microbiome can significantly affect appetite, because the level of ghrelin that causes appetite positively correlates with the presence of bacteria Bacteroides and Prevotella, and negatively with the number of bacteria Bifidobacterium, Lactobacillus, Blautia coccoides and Eubacterium rectale. It was proved that the use of certain antibiotics is accompanied not only by the accumulation of visceral fat, but also leads to the development of both non-alcoholic liver disease and insulin resistance. The FXR and TGR5 receptors are the sensors of changes in the intestinal microbiota, which is involved in the regulation of the metabolic processes of the macroorganism. The development of obesity is characterized by the presence of low-level systemic inflammation. With the development of obesity, as the size of adipocytes increases, the macrophage phenotype changes to the pro-inflammatory M1 phenotype. The accumulation of pro-inflammatory cells in visceral adipose tissue is an important reason for development of insulin resistance. Currently, the need for antibiotics in the treatment of infectious diseases caused by bacterial agents does not raise any clinical doubts. However, the emergence of scientific information about metabolic effects, the occurrence of which is associated with antibiotic therapy, presents new clinical challenges, the solution of which probably lies in optimizing antibiotic regimens and choosing the accompanying drugs.

**Keywords:** antibiotic therapy, risk factor, obesity, microbiome, adipogenesis.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время распространение ожирения в человеческой популяции достигло пандемического уровня. В мире зарегистрировано более 2 миллиардов человек, которые имеют избыточную массу тела или страдают ожирением [24, 52]. Развитие ожирения обусловлено воздействием различных эндо- и экзофакторов: генетических, метаболических, социокультурных особенностей (пищевого поведения, уровня физической активности, пола, возраста) [31, 70, 109, 119], и в том числе связано с особенностью функционирования микробиома человека [49, 82].

Антибиотики представляют собой лекарственные средства, которые в силу широкой распространенности бактериальных инфекций в человеческой популяции занимают одно из первых мест в структуре назначаемых препаратов как взрослым лицам, так и детям [112]. Антибиотики играют ключевую роль при лечении инфекционных заболеваний, вызванных бактериальными агентами, значение которой нельзя переоценить, но их влияние на макроорганизм и его микробиом может привести к развитию некоторых заболеваний, в том числе и ожирения [33, 87]. Настоящий обзор научной литературы посвящен вопросам, связанным с механизмами антибактериально-индуцированного адипогенеза.

### **1. Ассоциация развития ожирения с антибактериальной терапией**

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о наличии безусловной связи антибактериальной терапии с развитием ожирения как у детей, так и взрослых индивидуумов. Так, на основании результатов филогенетических, метагеномных исследований эффектов антибиотиков установлено, что их применение у детей приводит к пролонгированным изменениям как состава, так и функционирования микробиома, которые ассоциированы с повышенным риском последующего увеличения массы тела ребенка [2, 56]. В эксперименте было показано, что антибактериальная терапия способствует приобретению избыточной массы тела преимущественно за счет жировой ткани [50]. Даже пренатальное применение антибиотиков ассоциировано с изменением состава микробиома кишечника младенца и высоким риском развития ожирения в постнатальном периоде жизни ребенка (табл. 1) [124].

Антибиотиками, наиболее высоко ассоциированными с развитием ожирения у детей, считают: амоксициллин, цефотаксим, макролиды, тетрациклины, ванкомицин [81].

### **2. Влияние антибиотиков на адипогенез**

#### **2.1. Механизмы непосредственного влияния антибиотиков на адипогенез**

##### **2.1.1. Повышение аппетита**

Применение антибиотиков, в частности тетрациклинов, сопровождается повышением уровня мРНК нейропептида-Y (neuropeptide-Y – NPY) в гипоталамусе, что приводит к повышению аппетита [62]. Нейропептид NPY является естественным лигандом Y-рецепторов (Y1-Y6), связанных с G-белком [95], который ингибирует подавляющие аппетит нейроны POMC и стимулирует высвобождение пептидов, индуцирующих аппетит, таких как орексин и меланин-концентрирующий гормон [118].

##### **2.1.2. Регуляция всасываемости пищевых ингредиентов**

Антибиотики могут оказывать влияние на механизмы, определяющие уровень всасывания пищевых ингредиентов в кишечнике макроорганизма. В экспериментальной работе продемонстрировано, что тетрациклины способствуют удлинению ворсинок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [62]. Поскольку существует прямая

**Таблица 1**  
**Ассоциация терапии антибиотиками и вероятности развития ожирения**

Объект	Экспозиция	Результаты	Комментарии	Источник
<b>Экспериментальные животные</b>				
Мыши C57BL/6J	Субтерапевтические дозы антибиотиков в возрасте трех недель	<p>↑ 3% жира</p> <p>↑ желудочный ингибирующий полипептид (gastric inhibitory polypeptide – GIP)</p> <p>↑ Firmicutes по сравнению с Bacteroidetes</p> <p>↑ короткоцепочечных жирных кислот</p> <p>↑ липогенеза и синтеза триглицеридов</p>	Антибиотикотерапия влияет на кишечный микробиом и способствует развитию ожирения у мышей	[23]
Мыши C57BL/6J	<p>Группа 1: лечение антибиотиками (низкими дозами пенициллина – НДП) при рождении или в возрасте 4 недель.</p> <p>Группа 2: НДП на протяжении всей жизни с рационом с высоким содержанием жира в 17 недель.</p> <p>Группа 3: НДП в течение первых 4 недель, первых 8 недель или в течение всей жизни при диете с высоким содержанием жиров в 6 недель.</p> <p>Группа 4: перенос кишечной микробиоты, обработанной антибиотиками, гнотобиотическим мышам</p>	<p>Группа 1: ↑ масса тела, если НДП вводят при рождении, а не в возрасте 4 недель.</p> <p>Группа 2: ↑ массы жира как у самцов, так и у самок;</p> <p>↑ уровня инсулина натошак у самцов мышей.</p> <p>Группа 3: ↑ общей и жировой массы.</p> <p>Группа 4: ↑ общей и жировой массы у мышей-реципиентов кишечного микробиома</p>	Введение низких доз пенициллина с рождения и в раннем возрасте изменяет липидный метаболизм и способствует развитию ожирения у мышей	[28]
<b>Дети</b>				
Пренатальное действие антибиотиков	Лечение антибиотиками матерей во время беременности	<p>↑ массы тела</p> <p>↑ толщины подкожно-жировой клетчатки</p>	Применение антибиотиков у матерей во втором триместре беременности ассоциировано с изменением состава микробиома кишечника у детей и избыточной массой тела, возникающей у них на 3-м и 12-м месяцах жизни	[124]
Дети в возрасте до 24 мес.	Лечение антибиотиками в возрасте до 24-месячного возраста	<p>↑ индекса массы тела (ИМТ)</p> <p>Более выраженный эффект отмечался при использовании макролидов до 6-месячного возраста</p>	Лечение антибиотиками в первые 2 года жизни связано с последующим увеличением ИМТ	[88]

Дети в возрасте от 24 до 59 мес.	Терапия антибиотиками в возрасте до двух лет жизни	↑ риск развития ожирения ↑ риск развития ожирения при воздействии антибиотиков широкого спектра действия ↑ риск развития ожирения при раннем (в первые 5 месяцев жизни) применении антибиотиков широкого спектра действия	Лечение антибиотиками в первые 2 года жизни связано с развитием ожирения до пятилетнего возраста	[11]
Дети в возрасте до 6 лет	Лечение антибиотиками в первые два года жизни	↑ вероятность развития ожирения через 4 года	Лечение антибиотиками в первые 2 года жизни связано с повышением риска развития ожирения	[91]
Дети в возрасте до 7 лет	Лечение антибиотиками в возрасте до двух лет жизни	↑ массы тела	Лечение антибиотиками в первые 6 месяцев жизни связано с увеличением шансов возникновения избыточной массы тела	[108]
Дети в возрасте до 7 лет	Лечение антибиотиками в возрасте первых шести месяцев жизни	↑ риск приобретения избыточной массы тела среди детей от матерей с нормальной массой тела ↓ риск приобретения избыточной массы тела у детей от матерей с ожирением или с избыточной массой тела	Антибиотики, примененные в раннем возрасте, могут оказывать разное влияние на риск развития ожирения, в зависимости от ИМТ у матери	[3]
Дети в возрасте от 5 до 8 лет	Лечение антибиотиками в первые 12 месяцев жизни	↑ ИМТ у мальчиков с (+0,11 кг/м <sup>2</sup> )	Лечение антибиотиками в течение первого года жизни связано с умеренным увеличением ИМТ у мальчиков	[74]
Дети в возрасте от 1 месяца до 12 лет	Пероральное лечение антибиотиками	↑ массы тела на 23,8 г в месяц	Антибиотикотерапия сопровождается приобретением избыточной массы тела	[63]
Дети в возрасте от 9 до 12 лет	Лечение антибиотиками в течение первого года жизни	↑ риск приобретения избыточной массы тела	В возрасте 12 лет дети (но особенно мальчики), которые получали антибиотики на первом году жизни, чаще имеют избыточную массу тела по сравнению с теми, кто не получал антибиотики	[8]
Дети с муковисцидозом в возрасте от 6 до 18 лет	Лечение азитромицином в течение 3 дней	↑ массы тела (+0,58 кг)	Лечение антибиотиками ассоциировано с умеренным увеличением массы тела у детей с муковисцидозом	[89]

Дети (метаанализ)	Применение антибиотиков до двухлетнего возраста	↑ риска избыточной массы тела и ожирения Для каждого дополнительного курса антибиотиков: ↑ на 7% риска приобретения избыточной массы тела и на 6% риска развития ожирения	Применение антибиотиков в раннем детстве значительно увеличивает риск развития ожирения	[94]
Дети (метаанализ)	Применение антибиотиков до двухлетнего возраста	↑ риска приобретения избыточной массы тела и развития ожирения	Применение антибиотиков до двух лет жизни ассоциировано с умеренным риском развития ожирения в детском возрасте	[71]
Дети (метаанализ)	Применение антибиотиков до двухлетнего возраста	↑ риска приобретения избыточной массы тела и развития ожирения	Применение антибиотиков в младенчестве связано с умеренным риском развития ожирения у детей, особенно, в тех случаях, когда детям назначался повторный курс лечения или лечение проводилось в течение первых 6 месяцев жизни	[84]
Дети (метаанализ)	Применение антибиотиков до двухлетнего возраста	↑ риска избыточной массы тела и ожирения	Применение антибиотиков в раннем возрасте значительно повышает риск увеличения массы тела у детей и ожирения	[2]
<b>Взрослые</b>				
Взрослые мужчины в возрасте от 18 до 40 лет	Комбинация ванкомицина, гентамицина и меропенема	↑ массы тела (+1,3 кг) ↑ секреции пептида YY (peptide YY-PYY)	Даже короткий курс антибиотикотерапии оказывает влияние на кишечный микробиом и способствует умеренному увеличению массы тела	[68]
Взрослые с эндокардитом в возрасте от 40 до 70 лет	Длительное лечение (не менее 18 месяцев) доксициклином и гидроксихлорохином	Через 1 год после завершения лечения: ↑ массы тела у 23% пациентов, получавших антибиотики; ↓ массы тела у 6% пациентов, получавших антибиотики	Лечение доксициклином в сочетании с гидроксихлорохином ассоциировалось как с увеличением, так и с уменьшением массы тела	[6]
Взрослые в возрасте от 45 до 77 лет	Четыре группы лечения: (i) гентамицин + ванкомицин, (ii) гентамицин + амоксициллин, (iii) другие антибиотики и (iv) контроль	↑ ИМТ у пациентов, получавших любые антибиотики (+1,1 кг/м <sup>2</sup> ) ↑ ИМТ у пациентов, получавших гентамицин + ванкомицин (+2,3 кг/м <sup>2</sup> )	Лечение антибиотиками способствует увеличению массы тела	[106]
Взрослые в возрасте от 50 до 78 лет	14-дневный прием амоксициллина, кларитромицина	↑ ИМТ (+ 5%) ↑ уровня содержания лептина (+20%) и грелина (почти в 6 раз) после приема пищи	Эрадикация <i>H. pylori</i> ассоциирована с увеличением ИМТ, повышением уровня концентрации грелина и лептина в сыворотке крови	[37]

**Table 1**  
**Association of antibiotic therapy and the likelihood of developing obesity**

Object	Exposition	Results	Comments	Source
Experimental animals				
C57BL/6J mice	Subtherapeutic doses of antibiotics at the age of three weeks	↑ 3% fat ↑ gastric inhibitory polypeptide – GIP ↑ Firmicutes compared to Bacteroidetes ↑ short-chain fatty acids ↑ lipogenesis and triglyceride synthesis	Antibiotic therapy affects intestinal microbiome and contributes to the development of obesity in mice	[23]
C57BL/6J mice	Group 1: antibiotic treatment (low-dose penicillin – LDP) at birth or at 4 weeks of age. Group 2: Lifetime LDP with a 17-week high-fat diet. Group 3: LDP during the first 4 weeks, first 8 weeks, or throughout life with a high-fat diet of 6 weeks. Group 4: transfer of antibiotic-treated intestinal microbiota to gnotobiotic mice	Group 1: ↑ body weight if LDP is administered at birth and not at 4 weeks of age. Group 2: ↑ fat mass in both male and female mice. ↑ fasting insulin levels in male mice. Group 3: ↑ total and fat mass. Group 4: ↑ total and fat mass in intestinal microbiome recipient mice.	The introduction of low doses of penicillin from birth and at early age alters lipid metabolism and contributes to the development of obesity in mice.	[28]
Children				
Prenatal effect of antibiotics	Antibiotic treatment for mothers during pregnancy	↑ body weight ↑ subcutaneous fat thickness	The use of antibiotics in mothers in the second trimester of pregnancy is associated with a change in the composition of the intestinal microbiome in children and the excess body weight that occurs in their third and twelfth months of life	[124]
Children under 24 months	Antibiotic treatment before the age of 24 months	↑ body mass index (BMI) A more pronounced effect was observed when using macrolides up to 6 months of age	Antibiotic treatment in the first 2 years of life is associated with a subsequent increase of BMI	[88]
Children aged 24 to 59 months	Antibiotic therapy before the age of 2 years	↑ risk of obesity ↑ the risk of obesity when exposed to broad-spectrum antibiotics ↑ the risk of obesity with the early (in the first 5 months of life) use of broad-spectrum antibiotics	Antibiotic treatment in the first 2 years of life is associated with the development of obesity until the age of five	[11]
Children under 6 years old	Antibiotic treatment in the first 2 years of life	↑ the likelihood of developing obesity after 4 years	Antibiotic treatment in the first 2 years of life is associated with an increased risk of obesity	[91]
Children under 7 years old	Antibiotic treatment before the age of 2 years of life	↑ body mass	Antibiotic treatment in the first 6 months of life is associated with an increased chance of overweight	[108]
Children under 7 years old	Antibiotic treatment in the first six months of life	↑ the risk of overweight among children from mothers with normal body mass ↓ risk of acquiring overweight in children from mothers with obesity or overweight	Antibiotics used at early age can have different effects on the risk of obesity, depending on the mother's BMI	[3]
Children aged 5 to 8 years	Antibiotic treatment in the first 12 months of life	↑ BMI in boys with (+0.11 kg / m <sup>2</sup> )	Antibiotic treatment during the first year of life is associated with a moderate increase of BMI in boys	[74]
Children from 1 month to 12 years old	Oral antibiotic treatment	↑ body mass of 23.8 g per month	Antibiotic therapy is accompanied by the gaining of excess body mass	[63]
Children aged 9 to 12 years	Antibiotic treatment during the first year of life	↑ risk of overweight	At the age of 12, children (especially boys) who received antibiotics in their first year of life are more likely to be overweight than those who did not receive antibiotics	[8]
Children with cystic fibrosis aged 6 to 18 years	Azithromycin treatment for 3 days	↑ body mass (+0.58 kg)	Antibiotic treatment is associated with moderate weight gain in children with cystic fibrosis	[89]
Children (meta-analysis)	The use of antibiotics before the age of 2	↑ risk of overweight and obesity. For each additional course of antibiotics: ↑ at 7% risk of acquiring excess body mass and at 6% risk of developing obesity	The use of antibiotics in early childhood significantly increases the risk of obesity	[94]
Children (meta-analysis)	The use of antibiotics before the age of 2	↑ risk of overweight and obesity	The use of antibiotics before two years of life is associated with a moderate risk of childhood obesity	[71]

Children (meta-analysis)	The use of antibiotics before the age of 2	↑ risk of overweight and obesity	The use of antibiotics in infancy is associated with a moderate risk of developing obesity in children, especially in cases where the children were prescribed a second course of treatment or treatment was carried out during the first 6 months of life	[84]
Children (meta-analysis)	The use of antibiotics before the age of 2	↑ risk of overweight and obesity	The use of antibiotics at early age significantly increases the risk of weight gain in children and obesity	[2]
<b>Adults</b>				
Adult men aged 18 to 40	The combination of vancomycin, gentamicin and meropenem	↑ body mass (+1.3 kg) ↑ YY peptide secretion (peptide YY - PYY)	Even a short course of antibiotic therapy affects the intestinal microbiome and contributes to a moderate increase in body mass	[68]
Adults with endocarditis aged 40 to 70 years	Long-term treatment (at least 18 months) with doxycycline and hydroxychloroquine	1 year after completion of treatment: ↑ body mass in 23% of patients receiving antibiotics; ↓ body mass in 6% of patients receiving antibiotics	Treatment with doxycycline in combination with hydroxychloroquine was associated with both increase and decrease of body mass	[6]
Adults from 45 to 77 years	Four treatment groups: (i) gentamicin + vancomycin, (ii) gentamicin + amoxicillin, (iii) other antibiotics, and (iv) control	↑ BMI in patients receiving any antibiotics (+1.1 kg / m <sup>2</sup> ) ↑ BMI in patients receiving gentamicin + vancomycin (+2.3 kg / m <sup>2</sup> )	Antibiotic treatment contributes to weight gain	[106]
Adults aged 50 to 78 years	14-day intake of amoxicillin, clarithromycin	↑ BMI (+ 5%) ↑ levels of leptin (+ 20%) and ghrelin (almost 6 times) after eating	Eradication of <i>H. pylori</i> is associated with increase of BMI, increase of the concentration of ghrelin and leptin in the blood serum	[37]

взаимосвязь между длиной кишечных ворсинок и уровнем активности абсорбции питательных веществ [47], данное наблюдение свидетельствует о том, что антибиотики, увеличивая площадь всасывания, обуславливают усиление абсорбции пищи.

Пенициллин увеличивает экспрессию энтероцитами тонкого кишечника гена интестинального протеина, связывающего жирные кислоты 2 (fatty acid binding protein 2 – FABP2) [28], который, связывая насыщенные жирные кислоты, способствует их поглощению клетками. Повышение уровня продукции FABP2 ассоциировано с увеличением значений ИМТ [98].

### 2.1.3. Повышение активности аккумуляции жира

Терапия некоторыми антибиотиками сопровождается непосредственным изменением липидного обмена. Так, применение тетрациклинов сопровождается повышением активности экспрессии мРНК аров100, который представляет собой фактор адипогенеза в ткани печени. Полагают, что повышение уровня концентрации аров100 в сыворотке крови свидетельствует о том, что тетрациклины могут активировать липогенез в тканях печени [19, 62].

Продемонстрировано, что амоксициллин ингибирует экспрессию мРНК ECH-ассоциированного протеина 1 (kelch like ECH associated protein 1 – KEAP1), карнитин пальмитоилтрансферазы 1 (carnitine palmitoyltransferase 1 – CPT1), транскрипта 3, индуцируемого повреждением ДНК (DNA damage inducible transcript 3 – DDIT3) и подавляет трансактивацию рецептора α, активируемого пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator activated receptor alpha – PPARα) [104]. Ядерные рецепторы PPAR функционируют как ключевые регуляторы обмена липидов. Рецепторное семейство PPAR состоит из трех молекулярных представителей: PPARα, PPARβ/δ и PPARγ.

Активация рецепторов PPARα индуцирует β-окисление жирных кислот, что снижает уровень содержания липидов в тканях печени,



сердца и скелетных мышц [72, 102]. В частности, ядерный рецептор PPAR $\alpha$  связывается со специфическими элементами ответа (PPRE) в промоторных областях генов-мишеней, таких как CPT1, которая участвует в  $\beta$ -окислении длинноцепочечных жирных кислот. Снижение активности PPAR $\alpha$  сопровождается недостаточностью окисления жирных кислот, что приводит к развитию стеатоза печени и стеатогепатита [41].

Снижение активности PPAR $\alpha$  также сопровождается дефицитом экспрессии аполипопротеина A1 (apolipoprotein A1 – ApoA-I), который является основным компонентом липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [110]. Применение амоксициллина сопровождается снижением концентрации ЛПВП в сыворотке крови. Уменьшение пула ЛПВП связывают с подавлением амоксициллином активности транскрипции и секреции ApoA-I, ответственного за синтез ЛПВП. Ингибирующее действие на экспрессию ApoA-I характерно для амоксициллина, но не для пенициллина или стрептомицина [104].

Применение пенициллина значительно увеличивает печеночную экспрессию генов, участвующих в адипогенезе, включая PPAR $\gamma$ , CD36 [28]. Рецептор PPAR $\gamma$ , регулируя активность специфических генов, стимулирует транспортировку, поглощение липидов и синтез жирных кислот, ингибирует липолиз в адипоцитах и активность неогликогенеза [96]. Учитывая, что скавенджерный рецептор CD36 участвует в поглощении адипоцитами длинноцепочечных жирных кислот, увеличение его активности способствует развитию ожирения [75].

#### **2.1.4. Индукция митохондриальной дисфункции**

Бактерицидные антибиотики оказывают выраженное влияние на функционирование митохондрий [5]. Продемонстрировано, что аминогликозиды индуцируют митохондриальную генерацию активных кислородсодержащих метаболитов [45]. Антибиотики (олигомицин) непосредственно подавляют активность АТФ-синтазы, обуславливая снижение внутриклеточной концентрации АТФ [103]; нигерицин и дистамицин ингибируют анаэробный гликолиз и нарушают митохондриальное дыхание, изменяя ионную проницаемость мембран митохондрий [99]. Антибиотик-индуцированная митохондриальная дисфункция может привести к накоплению жирных кислот, обуславливая развитие ожирения [5].

### **2.2. Влияние антибактериальной терапии на состояние микробиома и микробиом-опосредованное влияние антибиотиков на адипогенез**

Применение антибиотиков существенно изменяет структуру микробиома кишечника, что в свою очередь приводит к развитию ожирения [4, 5, 38, 105].

#### **2.2.1. Антибиотик-индуцированные модификации микробиома, которые способствуют развитию ожирения**

Человеческий организм сопряжен с жизнедеятельностью более 100 триллионов микроорганизмов [93], которые в пищеварительном тракте преимущественно представлены пятью бактериальными филумами: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria и

Verrucomicrobia [42, 46, 78]. Грамположительные анаэробные спорообразующие бактерии Firmicutes в основном состоят из таких бактериальных родов, как Clostridium, Faecalibacterium, Blautia, Ruminococcus и Lactobacillus. Грамотрицательные анаэробные неспорообразующие бактерии Bacteroidetes, преимущественно представленные родами Bacteroides и Prevotella. Firmicutes и Bacteroidetes являются доминирующими филумами – их представители составляют более 90% всех бактерий, присутствующих в тонком и толстом кишечнике человека [53].

Комменсальная микробиота участвует в регуляции функционирования практически всех физиологических систем макроорганизма, в связи с чем индуцируемые внешними факторами, в том числе и антибиотикотерапией, изменения состава микробиома могут сопровождаться развитием инфекционных, аутоиммунных и метаболических заболеваний [4, 65, 90].

Тесная взаимосвязь между микробиомом и метаболомом предопределяет развитие метаболических заболеваний при индуцированных девиациях микробиома человека. В частности, продемонстрировано, что избыток бактерий Proteobacteria и Enterobacteriaceae ассоциирован с избыточной массой тела и постпрандиальным уровнем глюкозы в сыроворотке крови [59].

Развитие ожирения сопровождается изменением структуры микробиома кишечника. Увеличение численности бактерий филума Firmicutes

**Таблица 2**  
**Особенности микробиома кишечника у лиц с ожирением [69]**

Филум	Класс	Порядок (роды)	Отличия от здоровых индивидуумов
Bacteroidetes	Bacteroidetes	Bacteroidales (Bacteroides)	↓ (на 50%)
		Bacteroidales (Prevotella)	↑
Firmicutes	Bacilli	Bacillales (Bacillus)	↑
		Lactobacillales	↓
	Clostridia	Clostridiales (Clostridium)	↑
Actinobacteria	Actinobacteria	Actinomycetales	↑
	Actinobacteria	Bifidobacteriales (Bifidobacterium)	↓
Euryarchaeota (домен архей)	Methanobacteria		↑

**Table 2**  
**Features of the intestinal microbiome in obese individuals [69]**

Phylum	Class	Order (types)	Differences from healthy individuals
Bacteroidetes	Bacteroidetes	Bacteroidales (Bacteroides)	↓ (50%)
		Bacteroidales (Prevotella)	↑
Firmicutes	Bacilli	Bacillales (Bacillus)	↑
		Lactobacillales	↓
	Clostridia	Clostridiales (Clostridium)	↑
Actinobacteria	Actinobacteria	Actinomycetales	↑
	Actinobacteria	Bifidobacteriales (Bifidobacterium)	↓
Euryarchaeota (Archaea domain)	Methanobacteria		↑

и соответствующее уменьшение Bacteroidetes наблюдаются как у экспериментальных животных, так и у людей с избыточной массой тела (табл. 2); соответственно, потеря массы у лиц с ожирением сопровождается относительным увеличением популяции бактерий Bacteroidetes [58, 60].

Chandra Kanti Chakraborti [18] полагает, что развитие ожирения связано с высоким уровнем представительства бактерий филумов Actinobacteria и Firmicutes в сочетании со снижением численности бактерий Bacteroidetes, Verrucomicrobia и Faecalibacterium prausnitzii. Развитию ожирения способствуют бактерии таких родов, как Lachnospira, Acinetobacter, Shewanella, Aliivibrio, Citrobacter, Marinomonas, Shigella, Pseudoalteromonas, Escherichia coli; препятствуют возникновению ожирения такие бактерии, как Bacteroides, Prevotella, Sutterella, Methanobrevibacter, Akkermansia muciphila [25].

Состояние микробиома кишечника предопределяет уровень усвоения пищи. Установлено, что гнотобиотические животные, даже находясь на диете с высоким содержанием углеводов и жиров, не набирают массу тела, но после пересадки микробиоты от здоровых мышей они быстро набирают массу тела. Полагают, что увеличение массы тела зависит не только от количества съеденной пищи, но и от качества ее переваривания, в котором участвуют бактерии микробиома, которое и предопределяет эффективность ассимиляции пищевых ингредиентов [83].

Терапия антибиотиками приводит к сокращению биоразнообразия микробиома [112]. Утрата биоразнообразия микробиома или антибиотик-индуцированное истощение микробиома (Antibiotic-induced microbiome depletion – AIMD), которое само по себе несет риск для состояния здоровья, приводит к развитию дисбиоза кишечника [86]. Антибиотик-индуцированная потеря ключевых бактериальных таксонов может привести к изменению процессов переваривания пищи и нарушению функционирования иммунной системы [13].

Во время проведения антибиотикотерапии наблюдается раннее (на 6-е сутки) снижение представительности грамотрицательных бактерий с последующей, примерно на 11-е сутки от начала лечения, колонизацией антибиотикорезистентными бактериями с повторным ростом колоний грамположительных микроорганизмов (на 14-е сутки). Максимальный уровень AIMD отмечается на 11-е сутки, а дисбаланса микробиома – на 14-е сутки лечения. Метаболические изменения, связанные с применением антибиотиков, проявляются уже к концу первой недели антибактериальной терапии [77].

Антибиотики широкого спектра действия вызывают гибель некоторых бактериальных таксонов, обуславливая появление свободных ниш, которые заполняются патогенами и патобионтами [123], предопределяя повышение риска развития определенных заболеваний [27, 76].

Модуляция архитектуры микробиома наблюдается не только при пролонгированном, но и при кратковременном применении антибиотиков [48, 92]. Необходимо подчеркнуть, что восстановление нарушенной антибиотиками структуры микробиома ребенка сопровождается девиациями его функциональных возможностей: например, микробиом может приобрести возможности более эффективного извлечения энергии из поступающей пищи [122].

В систематическом обзоре Manuel Ferrer и соавт. [35] показали, что терапия антибиотиками оказывает преимущественное влияние на филумы Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria. Антибактериальная терапия сопровождается изменением представительности Fusobacteria (*Fusobacterium*), Planctomycetes (*Gemmata*) и Verrucomicrobia (*Akkermansia*). Применение антибиотиков, в частности ампициллина и гентамицина, в неонатальном периоде приводит к пролонгированному увеличению колоний Proteobacteria и снижению представительства Actinobacteria и Bifidobacterium, причем высокий уровень содержания Proteobacteria сохраняется не менее 8 недель после окончания антибиотикотерапии [36].

Эффекты, производимые различными антибиотиками на микробиом кишечника, отличаются друг от друга. Для каждой группы антибактериальных средств характерны особые, присущие им особенности действия на микробиом. Так, циклические липопептиды, нитроимидазолы и рифамицины практически не изменяют представительства Proteobacteria; азолидины в основном влияют на Firmicutes; аминогликозиды и тетрациклины не влияют на Actinobacteria; фосфогликолипиды не оказывают действие на Bacteroidetes, полимиксины, полиены и сульфонамиды, похоже, влияют исключительно на Bacteroidetes и Firmicutes; нитрофурантоины, азолы – на Actinobacteria и Firmicutes; фторхинолоны преимущественно оказывают влияние на Firmicutes и Proteobacteria и не действуют на Prevotella; амоксициллин, линкозамиды (клиндамицин) и фосфогликолипиды (флавомицин) не влияют на Fusobacteria (*Fusobacterium*); цефалоспорины цефпрозил и цефалоспорин – на Planctomycetes (*Gemmata*); цефтриаксон и цефалоспорин и линкозамиды – на Verrucomicrobia (*Akkermansia*), и практически все β-лактамы оказывают минимальное влияние на представительство бактерий *Lactobacillus* [35].

Продемонстрировано, что терапия пенициллином не вызывает снижения уровня биоразнообразия, но приводит к снижению представительности Bacteroides, Firmicutes и увеличению количества бактерий Proteobacterias и Verrucomicrobia [26]. В экспериментальном исследовании было установлено, что у мышей на фоне применения пенициллина снижался уровень представительности *Lactobacillus*, *Candidatus Arthromitus* (сегментированных нитчатых бактерий – SFB) и *Allobaculum* [28].

Согласно результатам пиросеквенирования с использованием ампликона 16S rPHK V6 и флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) было установлено, что применение антибиотиков широкого спектра действия сопровождается приростом численности бактерий *Akkermansia muciniphila* (до 80%), которые отличаются высокой резистентностью к действию ванкомицина и метронидазола [30, 34].

В отличие от пенициллина, тетрациклины при пролонгированном двухнедельном применении приводят к значительному уменьшению микробного разнообразия кишечника (со 194 до 89 родов), увеличению численности Firmicutes (с 24,9% до 39,8%) и снижению представительности бактерий Bacteroidetes (с 69,8% до 51,2%) [121].

Продемонстрировано, что использование таких макролидов, как азитромицин и кларитромицин, ассоциировано с более значительным

**Таблица 3**  
**Изменения микробиома и иммунной системы после антибиотикотерапии, которые ассоциированы с развитием ожирения [86]**

Антибиотик	Изменения микробиома и иммунной системы
Пенициллин	↑ Proteobacterias и Verrucomicrobia ↓ Bacteroides и Firmicutes
Амоксициллин	↑ Proteobacteria Чрезмерный рост анаэробных бактериоидов ↓ Firmicutes
Цефотаксим	↑ Bifidobacteriaceae и Enterococcaceae
Ванкомицин	↑ Akkermansia sp. ↑ Lactobacillus murinus ↑ Treg клеток (в ткани подвздошной кишки и толстого кишечника) Истощение $\gamma\delta$ и TCD4 <sup>+</sup> клеток (подвздошной кишки и толстого кишечника) ↓ IL-17 ↓ лептина

**Table 3**  
**Changes in the microbiome and immune system after antibiotic therapy, which are associated with the development of obesity [86]**

Antibiotic	Microbiome and immune system changes
Penicillin	↑ Proteobacterias and Verrucomicrobia ↓ Bacteroides and Firmicutes
Amoxicillin	↑ Proteobacteria Excessive growth of anaerobic bacteroids ↓ Firmicutes
Cefotaxime	↑ Bifidobacteriaceae and Enterococcaceae
Vancomycin	↑ Akkermansia sp. ↑ Lactobacillus murinus ↑ Treg cells (in the tissue of the ileum and large intestine) Depletion of $\gamma\delta$ and TCD4 <sup>+</sup> cells (ileum and large intestine) ↓ IL-17 ↓ leptin

изменением состава микробиома (увеличением представительности Proteobacteria и истощением пула Actinobacteria), чем применение пенициллина, и высоко коррелирует с увеличением вероятности развития ожирения [56].

Изменения микробиома и особенности состояния иммунной системы после терапии некоторыми антибиотиками, влияние которых ассоциировано с развитием ожирения, представлены в табл. 3.

### 2.2.2. Механизмы микробиом-опосредованного влияния антибиотиков на адипогенез

Применение некоторых антибиотиков сопровождается не только накоплением висцерального жира, но и приводит к развитию как неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), так и инсулинорезистентности [28].

#### 2.2.2.1. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома, способствующие повышению аппетита

Антибиотик-индуцированные изменения микробиома могут существенно влиять на аппетит, так как уровень грелина, вызывающего аппетит, положительно коррелирует с представительством бактерий Bacteroides и Prevotella, и отрицательно – с численностью бактерий Bifidobacterium, Lactobacillus, Blautia coccoides и Eubacterium rectale [25].

### **2.2.2.2. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома, способствующие увеличению степени усвоения пищи**

Антибиотик-индуцированные изменения микробиома могут повысить эффективность использования пищи за счет увеличения ферментации ее неперевариваемых ингредиентов. Кишечные бактерии способны ферментировать крахмал, неабсорбированные сахара, целлюлозные и нецеллюлозные полисахариды, муцины до короткоцепочечных жирных кислот (short-chain fatty acids – SCFA). Бактериальные гликозидгидролазы расщепляют сложные углеводы, полученные из пищевых волокон, до таких SCFA, как ацетат, пропионат, бутират и др. [57, 81, 107]. Представляет интерес тот факт, что у индивидуумов с ожирением фекалии содержат на 20% больше SCFA (пропионата – на 41%, бутирата на – 28%, валерата – на 21% и ацетата – на 18%), чем у лиц с должествующей массой тела [1].

Исследование эффектов применения антибиотиков у недоношенных детей показало, что антибиотик-индуцированное изменение микробиома сопровождается значительным увеличением содержания ацетата, пропионата и бутирата. Применение гентамицина и ампициллина, способствует повышению преимущественно продукции ацетата. Антибиотик-индуцированный прирост бактериальных колоний, принадлежащих к родам *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Alistipes*, *Roseburia*, *Parabacteroides*, *Escherichia* и *Allisonella*, однозначно ассоциирован с гиперпродукцией SCFA [35]. Полагают, что SCFA привносят в энергетический баланс человека до 200 ккал/день и способствуют липогенезу и накоплению жира в адипоцитах [85]. Увеличение на 20% представительства *Firmicutes* и соответствующее уменьшение на 20% количества бактерий *Bacteroidetes* может привести к дополнительному поступлению около 150 ккал в сутки на фоне неизменной диеты [53, 61], что способствует развитию ожирения. Но с другой стороны, SCFA, взаимодействуя со специфическими рецепторами, подавляют молекулярные механизмы, активность которых приводит к набору избыточной массы тела [64]. Так, SCFA активируют: 1) рецептор 41, связанный с G-белком (Gpr41), что приводит к экспрессии PYY, который ингибирует моторику кишечника и снижает аппетит; 2) рецептор Gpr43, что сопровождается усилением синтеза глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), обуславливая индукцию синтеза инсулина и повышение инсулиносенситивности. Бутират и пропионат активируют интестинальный глюконеогенез: бутират по cAMP-зависимому механизму, а пропионат – по Gpr41-ассоциированному пути [107].

### **2.2.2.3. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома, способствующие увеличению аккумуляции жирных кислот**

Антибиотик-индуцированные изменения микробиома могут сопровождаться подавлением экспрессии жирового фактора, индуцированного голодом (fasting-induced adipocyte factor – FIAF), и ангиопоэтин-подобного протеина 4 (angiotensin-like protein 4 – ANGPTL4), которые ингибируют липопротеинлипазу (lipoprotein lipase – LPL) [7, 9, 61]. Дефицит продукции FIAF, ANGPTL4 сопровождается повышением активности LPL, которая, как известно, гидролизует липиды хиломикронов и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), что приводит к увеличению

образования свободных жирных кислот, их поглощению клетками жировой ткани, печени, поджелудочной железы, сердца и внутриклеточному накоплению триглицеридов, особенно адипоцитами и гепатоцитами [9, 55, 61].

Сбалансированный состав кишечного микробиома предупреждает развитие ожирения за счет ингибирования фосфорилированной АМФ-активируемой протеинкиназы (AMP-activated protein kinase – АМПК), ацетил-СоА-карбоксилазы; карнитин-пальмитоилтрансферазы, участвующих в окислении жирных кислот в скелетных мышцах и печени [10]. Антибиотик-индуцированные модификации кишечного микробиома, которые характеризуются снижением представительства *Bacteroidetes*, сопровождаются увеличением уровня содержания ацетата в порталной системе, который активирует АМПК и, как следствие, вызывает избыточное отложение жира [17].

#### **2.2.2.4. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома, влияющие на аккумуляцию жира в ткани печени**

Антибактериальная терапия вызывает неоднозначные девиации липидного обмена в ткани печени. Установлено, что антибиотики, изменяя состав желчных кислот, могут способствовать уменьшению проявлений жировой болезни печени, вызванной диетой с высоким содержанием жиров у экспериментальных животных [101]. Но с другой стороны, продемонстрировано, что применение антибактериальных средств может привести к избыточному содержанию липидов в ткани печени [67].

Антибиотик-индуцированные изменения микробиома могут приводить к изменению структуры желчных кислот, так как кишечная микробиота модифицирует первичные желчные кислоты (холевую кислоту (cholic acid – CA) и хенодезоксихолевую кислоту (chenodeoxycholic acid – CDCA) во вторичные желчные кислоты: литохолевую (lithocholic acid – LCA), дезоксихолевую (deoxycholic acid – DCA) и урсодезоксихолевую кислоту (ursodeoxycholic acid – UDCA) в толстом кишечнике организма [114].

Различные антибиотики, включая линкозамиды, гликопептиды, макролиды, фторхинолоны и аминогликозиды, способствуют увеличению содержания как первичных (тауро- и гликохолата), так и вторичных желчных кислот (тауро- и гликодезоксихолата) в кале и сыворотке крови [14]. Представляет интерес то, что уровень желчных кислот увеличивается практически в 6 раз после проводимой антибиотикотерапии [77]. Было показано, что накопление токсических желчных кислот в гепатоцитах мышей активирует липогенез *de novo* и прогрессирование стеатоза печени [22].

Желчные кислоты представляют собой лиганды ядерного фарнезоидного X-рецептора (nuclear farnesoid X receptor – FXR/NR1H4) и связанного с Takeda G-белком рецептора 5 (Takeda G protein-coupled receptor 5 – TGR5), которые модулируют баланс метаболизма желчных кислот и принимают участие в липидном обмене [111, 117]. Однако одним из дериватов UDCA является тауро-бмуриколовая кислота (tauro-bmuricholic acid – T-b-MCA), которая функционирует как антагонист данных рецепторов. Возникающий во время антибиотикотерапии дефицит некоторых бактериальных штаммов (*Lactobacillus*, *Bacteroides fragilis*,

*Clostridium* и *Bifidobacterium*), обладающих способностью продуцировать гидролазу желчной соли (bile salt hydrolase – BSH), которая деконъюгирует T-b-MCA, сопровождается резким увеличением содержания данной желчной кислоты. Накопление T-b-MCA приводит к ингибированию рецепторов FXR и TGR5, что может индуцировать развитие НАЖБП [39, 51]. Необходимо подчеркнуть неоднозначность роли FXR в регуляции липидного обмена. Так, у мышей с нокаутным геном *Fxr*<sup>-/-</sup> отмечается повышенное содержание свободных сывороточных жирных кислот в сыворотке крови, ожирение печени и инсулинорезистентность [66]. В то же время у мышей с нокаутным геном *Fxr*<sup>-/-</sup>, который не экспрессируется исключительно в ткани печени, высокоэнергетическая диета вызывает развитие ожирения и инсулинорезистентности [79].

Рецепторы FXR и TGR5 являются сенсорами изменений микробиоты кишечника, которые участвуют в регуляции метаболических процессов макроорганизма (рис. 1).

Рецептор FXR связывается с эндогенными желчными кислотами, включая CDCA, DCA, LCA, CA, таурохолевую и муриколевую кислоту. Конъюгированные желчные кислоты, такие как гликохенодезоксихолевая и таурохенодезоксихолевая кислоты, также активируют FXR, но их индуцирующее влияние считают незначительным [113]. В условиях высокого уровня внутриклеточного содержания желчных кислот активируется FXR гепатоцитов, что приводит к подавлению синтеза и усилению транспортировки желчных кислот в тонкий кишечник [21]. Возбуждение FXR в илеоцитах, эпителиоцитах желчного пузыря и общего желчного протока индуцирует синтез FGF-19 и Osta/β. Фактор FGF-19 активирует рецептор фактора роста фибробластов 4 (fibroblast growth factor receptor 4 – FGFR4/KLB) гепатоцитов, что приводит к ингибированию экспрессии CYP7A1 [54]. Также активация рецептора FGFR4/KLB фактором FGF-19 сопровождается ингибированием липогенеза, стимуляцией синтеза гликогена, подавлением глюконеогенеза в печени за счет подавления активности пути CREB/PGC-1α (phosphoenolpyruvate carboxykinase-1α). В то время как дефицит активности FXR приводит к активации липогенеза и развитию инсулинорезистентности [111, 116, 120].

Возбуждение FXR (DCA > LCA) также приводит к индукции экспрессии аполипопротеина C-II (Apo C-II) и подавлению экспрессии Apo C-III, которые являются активатором или ингибитором LPL соответственно. Таким образом, активность FXR сопровождается повышением способности LPL деградировать хиломикроны и высвобождением триглицеридов [73].

Активация FXR в печени сопровождается повышением экспрессии печеночной карбоксилэстеразы 1 (carboxylesterase 1 – CES1) и PPARα, обуславливая усиление β-окисления жирных кислот, а также подавление активности протеина-1с, связывающего его стерол-регуляторный элемент (sterol regulatory element binding protein 1с – SREBP-1с), участвующего в синтезе жирных кислот. В связи с чем ингибирование печеночного FXR приводит к аккумуляции жира в гепатоцитах и обуславливает развитие НАЖБП [80]. Однако активация FXR в энтероцитах сопровождается существенной продукцией церамидов [20], которые индуцируют SREBP-1с, способствуя синтезу жирных кислот в печени и вызывают



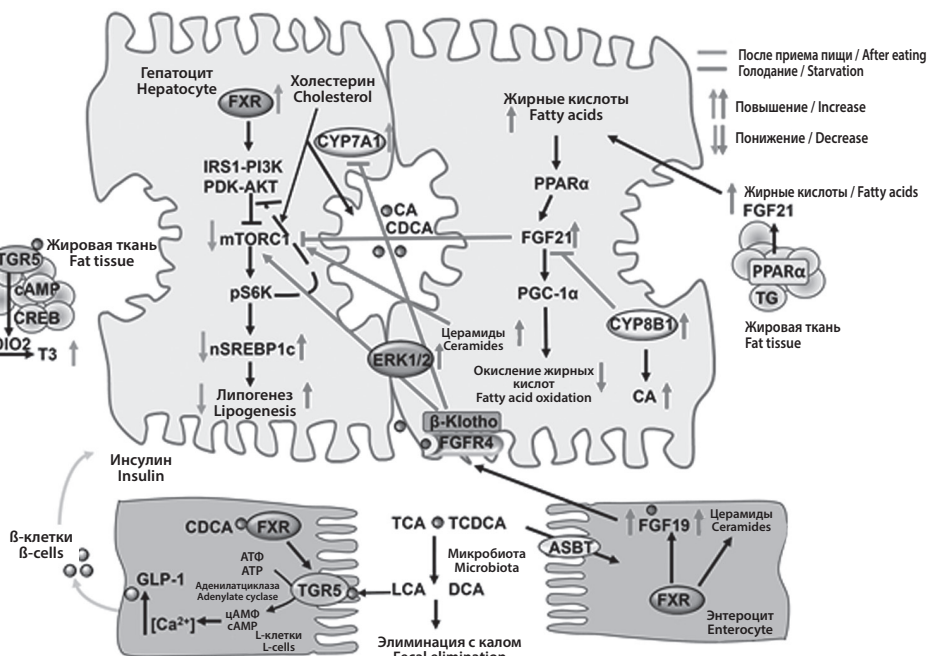


Рис. 1. Влияние FXR и TGR5 на липидный обмен [22]

Примечания:

Прием пищи быстро индуцирует 7α-гидроксилазу холестерина (cholesterol 7α-hydroxylase – CYP7A1), инициирующую синтез желчных кислот, и ингибирует экспрессию стерол 12α-гидроксилазы (sterol 12α-hydroxylase – CYP8B1), что приводит к увеличению синтеза желчных кислот, способствуя усвоению питательных веществ в постпрандиальном состоянии. Стимуляция синтеза желчных кислот индуцирует печеночную аутофагию за счет активации сигнального каскада инсулин/АКТ, который ингибирует мишень рапамицинового комплекса 1 (mammalian target of rapamycin complex 1 – mTORC1). При дефиците питательных веществ активация рецептора FXR индуцирует трансмиссию сигналов инсулин/АКТ, обуславливая ядерную транслокацию фермента SREBP-1c и активацию липогенеза. В постпрандиальном состоянии глюкоза транспортируется в энтероциты через натрий-глюкозный котранспортер 2 (sodium-glucose-cotransporter 2 – SGLT2), а CDCA активирует FXR в энтероэндокринных L-клетках и TGR5, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ и ионов Ca<sup>2+</sup> и к продукции GLP-1. Пептид GLP-1 способствует секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы и повышает чувствительность тканей к инсулину. Активация TGR5 в коричневой жировой ткани стимулирует энергетический обмен и конверсию тироксина (T<sub>4</sub>) в трийодтиронин (T<sub>3</sub>). В постпрандиальном состоянии кишечный FXR индуцирует экспрессию фактора роста фибробластов 19 (fibroblast growth factor – FGF-19), который активирует сигнальный каскад FGFR4-ERK1/2 в печени и ингибирует синтез желчных кислот. Фактор FGF-19 регулирует метаболизм глюкозы, синтез гликогена и белка на фоне снижения уровня инсулина. В кишечнике активация FXR вызывает синтез церамидов. Церамиды активируют передачу сигналов mTORC1 и индуцируют как SREBP-1c-опосредованный липогенез, так и развитие стресса эндоплазматического ретикулума, вызывая инсулинорезистентность. Уровень церамидов коррелирует с инсулинорезистентностью и степенью ожирения у людей. Увеличение свободных жирных кислот активирует PPARα и PGC-1α, стимулируя выработку FGF-21 в печени и жировой ткани. Повышенный уровень FGF-21 стимулирует активность метаболизма глюкозы независимо от уровня инсулина. Фактор FGF-21 снижает уровень триглицеридов в сыворотке, стимулируя энергетический обмен в жировой ткани, а также ингибирует передачу сигналов mTORC1, повышая инсулинорезистентность и ингибируя развитие стеатоза печени.

Fig. 1. The effect of FXR and TGR5 on lipid metabolism [22]

Notes:

Eating quickly induces cholesterol 7α-hydroxylase (CYP7A1), which initiates the synthesis of bile acids, and inhibits the expression of sterol 12α-hydroxylase (CYP8B1), which leads to the increase of the synthesis of bile acids, promoting absorption of nutrients in the postprandial state. Stimulating bile acid synthesis induces hepatic autophagy by activating the insulin/AKT signaling cascade, which inhibits the target of rapamycin complex 1 (mammalian target of rapamycin complex 1 – mTORC1). In nutritional deficiencies, the activation of the FXR receptor induces insulin/AKT signal transduction, causing nuclear translocation of the SREBP-1c enzyme and activation of lipogenesis. In the postprandial state, glucose is transported to enterocytes through the sodium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2), and CDCA activates FXR in enteroendocrine L-cells and TGR5, which leads to the increase of the intracellular concentration of cAMP and Ca<sup>2+</sup> ions and GLP-1 production. The GLP-1 peptide promotes the secretion of insulin by pancreatic β-cells and increases the sensitivity of tissues to insulin. Activation of TGR5 in brown adipose tissue stimulates energy metabolism and the conversion of thyroxine (T<sub>4</sub>) to triiodothyronine (T<sub>3</sub>). In the postprandial state, intestinal FXR induces the expression of fibroblast growth factor 19 (FGF-19), which activates the FGFR4-ERK1/2 signaling cascade in the liver and inhibits the synthesis of bile acids. Factor FGF-19 regulates glucose metabolism, the synthesis of glycogen and protein on the background of decrease of insulin level. In the intestines, activation of FXR induces the synthesis of ceramides. Ceramides activate mTORC1 signaling and induce both SREBP-1c-mediated lipogenesis and the development of stress of the endoplasmic reticulum, causing insulin resistance. Ceramide level correlates with insulin resistance and the degree of obesity in humans. The increase of free fatty acids activates PPARα and PGC-1α, stimulating the production of FGF-21 in the liver and adipose tissue. Elevated level of FGF-21 stimulates glucose metabolism activity regardless of insulin level. Factor FGF-21 reduces serum triglycerides, stimulating energy metabolism in adipose tissue, and inhibits mTORC1 signaling, increasing insulin sensitivity and inhibiting the development of liver steatosis.

развитие как дислипидемии, так и инсулинорезистентности [115]. Церамиды могут вызвать стресс эндоплазматического ретикулаума в адипоцитах и печени, который замедляет скорость метаболизма клетки, но активирует синтез жирных кислот и увеличивает аккумуляцию жира в печени. Ингибирование активности FXR энтероцитов сопровождается снижением уровня продукции церамидов, что, с одной стороны, ограничивает скорость синтеза жирных кислот, но с другой – способствует увеличению массы жировой ткани тела [39, 40].

Кроме того, активация FXR индуцирует репрессию провоспалительных генов (IL-1, IL-6 и CCL2) и способствует продукции антимикробных пептидов, в частности кателицидина, активирует экспрессию гена синтазы оксида азота iNOS, а дефицит активности приводит к развитию воспаления [32].

В отличие от экспрессии FXR, который высоко экспрессируется в тканях печени и подвздошной кишки, а также в определенных клетках почек, рецептор TGR5 экспрессируется в тканях печени, желчного пузыря, подвздошной кишки и скелетных мышцах. Рецептор TGR5 активируется желчными кислотами, включая LCA, DCA (LCA > DCA), CDCA и CA, что приводит к увеличению циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [100].

Повышение активности TGR5 сопровождается высвобождением как подавляющего аппетит PYY, так и GLP-1, в то время как ингибирование TGR5 ведет к повышению аппетита и развитию инсулинорезистентности. Также дефицит активности рецептора TGR5 способствует развитию воспалительного ответа на липополисахарид-индуцированное возбуждение [39]. Учитывая, что TGR5 экспрессируется в клетках коричневой жировой ткани и мышцах, где его активация способствует ускорению метаболизма за счет преобразования неактивного T<sub>4</sub> в активный T<sub>3</sub>, низкая активность TGR5 сопряжена с возникновением тканевого гипометаболизма и, как следствие, с развитием ожирения [117].

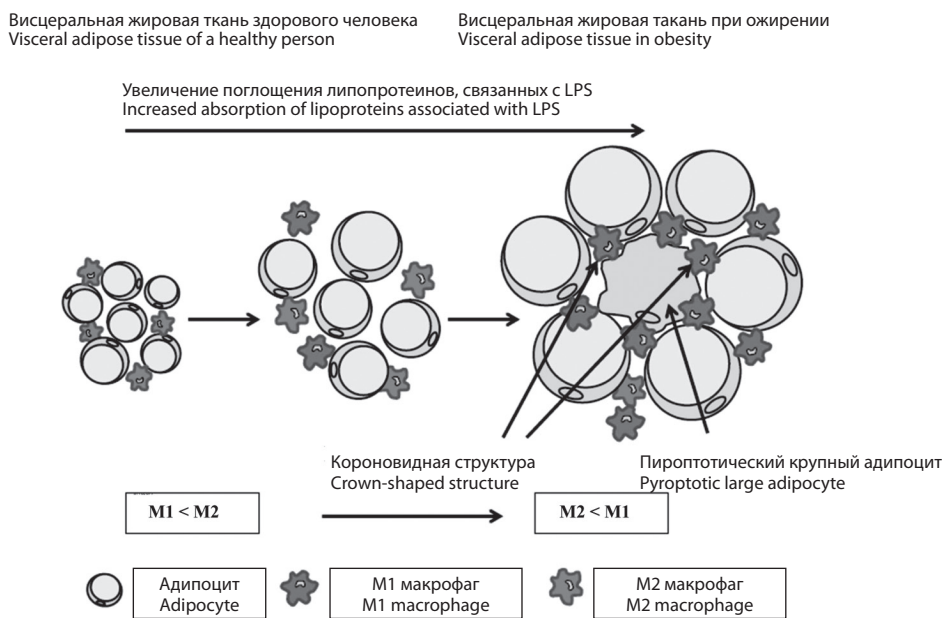
#### **2.2.2.5. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома, вызывающие развитие воспаления**

Развитие ожирения характеризуется наличием низкоуровневого системного воспаления. Антибиотикотерапия сопровождается увеличением концентрации эндотоксина LPS (lipopolysaccharid – LPS) за счет гибели грамотрицательных бактерий, преимущественно таких как Bacteroidetes. Было отмечено, что LPS из люмена кишечника здоровых людей практически не проникает через эпителиальный барьер пищеварительного тракта. Однако снижение представительности бифидобактерий приводит к снижению продукции GLP-2 L-клетками слизистой оболочки кишечника и протеинов плотных контактов: ZO-1 (zonula occludens 1) и окклюдина, что обуславливает повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и проникновение LPS во внутренний континуум организма [16, 43]. Бактериальные LPS, взаимодействуя с рецепторами TLR4, активируют фактор транскрипции NF-κB, который индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β и IL-6) [12]. Однако некоторые антибактериальные средства подавляют TLR4-опосредованное воспаление. Так, продемонстрировано, что ципрофлоксацин, левофлоксацин, связываясь с гидрофобной областью

кармана протеина MD-2, ингибируют LPS-индуцированную активацию NF-κB и секрецию провоспалительных цитокинов [126].

В кровеносном русле 90% пула молекул LPS находятся в связанном с липопротеинами состоянии [97], в связи с чем они легко проникают в жировую ткань, где поглощаются адипоцитами и макрофагами. В условиях должествующей массы тела макрофаги висцеральной жировой ткани характеризуются противовоспалительным фенотипом M<sub>2</sub>. При развитии ожирения по мере увеличения размеров адипоцитов фенотип макрофагов меняется на провоспалительный фенотип M<sub>1</sub>. Накопление провоспалительных клеток в висцеральной жировой ткани является важной причиной развития инсулинорезистентности. Увеличение объема адипоцитов, связанное с накоплением жира, сопровождается усилением их способности поглощать липопротеины, ассоциированные с LPS, что активирует каспазы-4/5/11, которые вызывают пироптоз клетки (рис. 2) [44].

При ожирении как у мышей, так и у человека практически в 30 раз увеличивается скорость гибели адипоцитов. Остатки погибших адипоцитов с макрофагами и формируют так называемые коронноподобные структуры. Lars-Georg Hersoug и соавт. [44] предполагают, что концентрация LPS, локально достигая критической величины на поверхности липидных капель, индуцирует сигнальный каскад, который приводит к пироптозу высокоактивных крупных адипоцитов. Избыточное содержание LPS, ассоциированное с антибиотикотерапией, может быть прямой причиной развития особенного низкоуровневого воспаления висцеральной жировой ткани.



**Рис. 2. Липополисахарид-опосредованное воспаление висцеральной жировой ткани [44]**  
Fig. 2. Lipopolysaccharide-mediated inflammation of visceral adipose tissue [44]

Введение LPS экспериментальным мышам способствует возникновению гипергликемии, повышению содержания триглицеридов в ткани печени и увеличению массы тела животных. Прирост массы тела, висцеральное и подкожное ожирение у данных мышей аналогичны тем, которые наблюдаются у мышей, получающих диету с высоким содержанием жира [15].

Таким образом, эндотоксемия, наряду с повышенной проницаемостью кишечника, ассоциирована с развитием воспаления, которое способствует увеличению массы тела, гипергликемии и гиперинсулинемии [61].

Микробиота кишечника влияет на развитие иммунной системы, жировой ткани, мышц и костной ткани. Она также может влиять на популяции стволовых клеток, регулируя развитие тканей, и, таким образом, антибиотики, нарушая архитектуру микробиома кишечника, могут вмешиваться в развитие данных тканей, обуславливая возникновение глубоких морфофункциональных изменений [38].

### **2.2.3. Характеристика ожирения, связанного с антибиотик-индуцированными изменениями микробиома**

Laura M. Cox и соавт. [28] сформировали несколько постулатов, которые характеризуют ожирение, связанное с антибиотик-индуцированными изменениями микробиома. Во-первых, критическим окном взаимодействий между макроорганизмом и микробом, сопровождающихся метаболическими эффектами, является ранний период жизни ребенка. Во-вторых, даже при кратковременном изменении состава микробиома, возникающем в раннем периоде жизни, развитие ожирения может произойти через несколько месяцев или даже лет. В-третьих, антибиотикотерапия увеличивает вероятность развития диета-индуцированного ожирения, способствует накоплению висцерального жира, возникновению и прогрессу НАЖБП. В-четвертых, прекращение антибиотикотерапии благоприятно влияет на процесс восстановления микробиомного фенотипа кишечника, однако девиации структуры микробиома могут сохраняться на протяжении достаточно продолжительного периода времени и вызывать метаболически неблагоприятные эффекты.

## **■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Антибактериальная терапия может представлять собой весомый фактор, который оказывает влияние на метаболические процессы, лежащие в основе развития ожирения. Антибактериальные средства как непосредственно, так и микробиом-опосредованно модулируют липидный и углеводный обмен человека. Наиболее значимыми метаболическими эффектами, связанными с антибактериальной терапией, считают ожирение и инсулинорезистентность. Согласно результатам многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, применение антибиотиков сопряжено с увеличением массы тела. По мнению Fernando S. Del Fiol и соавт. [29], научное сообщество достигло консенсуса относительно взаимосвязи между антибиотикотерапией и вероятностью развития ожирения, демонстрируя, вне всякого сомнения, что применение антибиотиков вызывает нарушения структуры микробиома кишечника, особенно у детей до двухлетнего возраста, которые могут лежать в основе увеличения массы тела.

В настоящее время необходимость применения антибиотиков при лечении инфекционных заболеваний, вызванных бактериальными агентами, не вызывает никаких клинических сомнений. Однако появление научных сведений о метаболических эффектах, возникновение которых ассоциировано с антибиотикотерапией, ставит клинические новые задачи, решение которых, вероятно, лежит в оптимизации режимов применения антибиотиков и выборе сопровождающих лекарственных средств. Полагают, что профилирование микробиома станет неотъемлемой частью персонализированной медицины, в частности его модификация может стать одним из направлений профилактики и лечения антибиотик-ассоциированного ожирения [125].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019 Nov 7;11(11):2690. doi: 10.3390/nu11112690.
2. Aghaali M, Hashemi-Nazari SS. Association between early antibiotic exposure and risk of childhood weight gain and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 May 27;32(5):439-445. doi: 10.1515/jpem-2018-0437.
3. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sorensen TI, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(4):522-529. doi:10.1038/ijo.2011.27.
4. Altvee S, Yildiz HK, Vural HC. Interaction of the microbiota with the human body in health and diseases. *Biosci Microbiota Food Health*. 2020;39(2):23-32. doi: 10.12938/bmfh.19-023.
5. Andrade MJ, Jayaprakash C, Bhat S, Evangelatos N, Brand A, Satyamoorthy K. Antibiotics-Induced Obesity: A Mitochondrial Perspective. *Public Health Genomics*. 2017;20(5):257-273. doi: 10.1159/000485095.
6. Angelakis E, Millon M, Kankoe S, et al. Abnormal weight gain and gut microbiota modifications are side effects of long-term doxycycline and hydroxychloroquine treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3342-3347. doi:10.1128/AAC.02437-14.
7. Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol*. 2014;20(44):16452-16463. doi:10.3748/wjg.v20.i44.16452.
8. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(10):1290-1298. doi:10.1038/ijo.2014.119.
9. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Nov 2;101(44):15718-23.
10. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jan 16;104(3):979-84.
11. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr*. 2014;168(11):1063-1069. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1539.
12. Barker JH, Weiss JP. Detecting lipopolysaccharide in the cytosol of mammalian cells: Lessons from MD-2/TLR4. *J Leukoc Biol*. 2019 Jul;106(1):127-132. doi: 10.1002/JLB.3MIR1118-434R.
13. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*. 2016 Jun;22(6):458-478. doi: 10.1016/j.molmed.2016.04.003.
14. Behr C, Slopianka M, Haake V, et al. Analysis of metabolome changes in the bile acid pool in feces and plasma of antibiotic-treated rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019;363:79-87. doi:10.1016/j.taap.2018.11.012.
15. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-1772. doi:10.2337/db06-1491.
16. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009;58(8):1091-1103. doi:10.1136/gut.2008.165886.
17. Carvalho BM, Guadagnini D, Tsukumo DML, Schenka AA, Latuf-Filho P, Vassallo J, Dias JC, Kubota LT, Carvalheira JBC, Saad MJA. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. *Diabetologia*. 2012 Oct;55(10):2823-2834. doi: 10.1007/s00125-012-2648-4.
18. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(4):110-119. doi:10.4291/wjgp.v6.i4.110.
19. Chakraborty S, Cai Y, Tarr MA. In vitro oxidative footprinting provides insight into apolipoprotein B-100 structure in low-density lipoprotein. *Proteomics*. 2014 Nov;14(21-22):2614-22. doi: 10.1002/pmic.201300174.
20. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides - Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Oct;26(10):538-550. doi: 10.1016/j.tem.2015.07.006.
21. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile Acid Metabolism in Liver Pathobiology. *Gene Expr*. 2018;18(2):71-87. doi:10.3727/105221618X15156018385515.
22. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acid receptors FXR and TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020;318(3):G554-G573. doi:10.1152/ajpgi.00223.2019.
23. Cho I, Yamanishi S, Cox L, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*. 2012;488(7413):621-626. doi:10.1038/nature11400.
24. Choi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;92:6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
25. Cornejo-Pareja I, Muñoz-Garach A, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ. Importance of gut microbiota in obesity. *Eur J Clin Nutr*. 2019 Jul;72(Suppl 1):26-37. doi: 10.1038/s41430-018-0306-8.
26. Costa MC, Stämpfli HR, Arroyo LG, Allen-Vercoe E, Gomes RG, Weese JS. Changes in the equine fecal microbiota associated with the use of systemic antimicrobial drugs. *BMC Vet Res*. 2015 Feb 3;11:19. doi: 10.1186/s12917-015-0335-7.
27. Cotter PD, Stanton C, Ross RP, Hill C. The impact of antibiotics on the gut microbiota as revealed by high throughput DNA sequencing. *Discov Med*. 2012 Mar;13(70):193-9.
28. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 2014 Aug 14;158(4):705-721. doi: 10.1016/j.cell.2014.05.052.
29. Del Fiol FS, Balcão VM, Barberrato-Filho S, Lopes LC, Bergamaschi CC. Obesity: A New Adverse Effect of Antibiotics? *Front Pharmacol*. 2018;9:1408. Published 2018 Dec 3. doi:10.3389/fphar.2018.01408.
30. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. *Microb Pathog*. 2017 May;106:171-181. doi: 10.1016/j.micpath.2016.02.005.
31. Diels S, Vanden Bergh W, Van Hul W. Insights into the multifactorial causation of obesity by integrated genetic and epigenetic analysis. *Obes Rev*. 2020 Mar 14. doi: 10.1111/obr.13019.
32. Ding L, Yang L, Wang Z, Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm Sin B*. 2015;5(2):135-144. doi:10.1016/j.apsb.2015.01.004.

33. Ding RX, Goh WR, Wu RN, et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J Food Drug Anal.* 2019 Jul;27(3):623-631. doi: 10.1016/j.jfda.2018.12.012.
34. Dubourg G, Lagier JC, Armougom F, et al. High-level colonisation of the human gut by *Verrucomicrobia* following broad-spectrum antibiotic treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(2):149–155. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.10.012.
35. Ferrer M, Méndez-García C, Rojo D, Barbas C, Moyano A. Antibiotic use and microbiome function. *Biochem Pharmacol.* 2017 Jun 15;134:114–126. doi: 10.1016/j.bcp.2016.09.007.
36. Fouly F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, Murphy B, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Nov;56(11):5811–20. doi: 10.1128/AAC.00789-12.
37. Francois F, Roper J, Joseph N, et al. The effect of *H. pylori* eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:37. Published 2011 Apr 14. doi:10.1186/1471-230X-11-37.
38. Gasparini AJ, Crofts TS, Gibson MK, Tarr PJ, Warner BB, Dantas G. Antibiotic perturbation of the preterm infant gut microbiome and resistome. *Gut Microbes.* 2016 Sep 2;7(5):443–9. doi: 10.1080/19490976.2016.1218584.
39. Gonzalez FJ, Jiang C, Patterson AD. An Intestinal Microbiota-Farnesoid X Receptor Axis Modulates Metabolic Disease. *Gastroenterology* 2016;151(5):845–859. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.057.
40. Gonzalez FJ, Jiang C, Xie C, Patterson AD. Intestinal Farnesoid X Receptor Signaling Modulates Metabolic Disease. *Dig Dis.* 2017;35(3):178–184. doi:10.1159/000450908.
41. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications—a review. *Nutr J.* 2014 Feb 14;13:17. doi: 10.1186/1475-2891-13-17.
42. Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends Microbiol.* 2018 Jul;26(7):563–574. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.002.
43. Hersoug LG, Moller P, Loft S. Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity. *Obes Rev.* 2016;17(4):297–312. doi:10.1111/obr.12370.
44. Hersoug LG, Moller P, Loft S. Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity. *Nutr Res Rev.* 2018;31(2):153–163. doi:10.1017/S09545422417000269.
45. Hong S, Fanning K, Harris K, Agris P. Evidence That Antibiotics Bind to Human Mitochondrial Ribosomal RNA Has Implications for Aminoglycoside Toxicity. *J Biol Chem.* 2015 Jul 31; 290 (31): 19273–86. doi: 10.1074 /jbc.M115.655092.
46. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012 Jun 13;486(7402):207–14. doi: 10.1038/nature11234.
47. Ibuki M, Fukui K, Yamauchi K. Effect of dietary mannanase-hydrolysed copra meal on growth performance and intestinal histology in broiler chickens. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2014 Aug;98(4):636–42. doi: 10.1111/jpn.12105.
48. Isaac S, Scher JU, Djukovic A et al. Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:128–36.
49. Isolauri E. Microbiota and Obesity. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2017;88:95–105. doi: 10.1159/000455217.
50. Jess T. Microbiota, Antibiotics, and Obesity. *N Engl J Med.* 2014 Dec 25;371(26):2526–8. doi: 10.1056/NEJMcibr1409799.
51. Jiang C, Xie C, Li F, Zhang L, et al. Intestinal Farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2015 Jan;125(1):386–402. doi: 10.1172/JCI76738.
52. Katz DL. The Mass of Humanity and the Weight of the World: Obesity and the Environment at a Confluence of Causes. *Curr Obes Rep.* 2016 Dec;5(4):386–388. doi: 10.1007/s13679-016-0236-5.
53. Klancic T, Reimer RA. Gut microbiota and obesity: Impact of antibiotics and prebiotics and potential for musculoskeletal health. *J Sport Health Sci.* 2020 Mar 9(2):110–118. doi: 10.1016/j.jshs.2019.04.004.
54. Kliever SA, Mangelsdorf DJ. Bile Acids as Hormones: The FXR-FGF15/19 Pathway. *Dig Dis.* 2015;33(3):327–331. doi:10.1159/000371670.
55. Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J.* 2016 Apr 23;15:43. doi: 10.1186/s12937-016-0166-9.
56. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, Forslund K, Bork P, de Vos WM. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun.* 2016 Jan 26;7:10410. doi: 10.1038/ncomms10410.
57. Kyriachenko Y, Falalyeyeva T, Korotkiy O, Molochek N, Kobylak N. Crosstalk between gut microbiota and antidiabetic drug action. *World J Diabetes.* 2019 Mar 15;10(3):154–168. doi: 10.4239/wjcd.v10.i3.154.
58. Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis.* 2016;34(3):260–8. doi: 10.1159/000443360.
59. Lee-Sarwar KA, Lasky-Su J, Kelly RS, Litonjua AA, Weiss ST. Metabolite-Microbiome Crosstalk and Human Disease. *Metabolites.* 2020 May 1;10(5). pii: E181. doi: 10.3390/metabo10050181.
60. Leocádio PCL, Oriá RB, Crespo-Lopez ME, Alvarez-Leite JJ. Obesity: More Than an Inflammatory, an Infectious Disease? *Front Immunol.* 2020;10:3092. Published 2020 Jan 14. doi:10.3389/fimmu.2019.03092.
61. Leong KSW, Derraik JGB, Hofman PL, Cutfield WS. Antibiotics, gut microbiome and obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Feb;88(2):185–200. doi: 10.1111/cen.13495.
62. Li D, Zhang K, Pan Z, et al. Antibiotics promote abdominal fat accumulation in broilers. *Anim Sci J.* 2020 Jan;91(1):e13326. doi: 10.1111/asj.13326.
63. Li DK, Chen H, Ferber J, Odoouli R. Infection and antibiotic use in infancy and risk of childhood obesity: a longitudinal birth cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(1):18–25. doi:10.1016/S2213-8587(16)30281-9.
64. Li X, Shimizu Y, Kimura I. Gut microbial metabolite short-chain fatty acids and obesity. *Biosci Microbiota Food Health.* 2017;36(4):135–140. doi: 10.12938/bmfh.17-010.
65. Liu J, He Z, Ma N, Chen ZY. Beneficial Effects of Dietary Polyphenols on High-Fat Diet-Induced Obesity Linking with Modulation of Gut Microbiota. *J Agric Food Chem.* 2020 Jan 8;68(1):33–47. doi: 10.1021/acs.jafc.9b06817.
66. Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2006;116(4):1102–1109. doi: 10.1172/JCI25604.
67. Mahana D, Trent CM, Kurt ZD, et al. Antibiotic perturbation of the murine gut microbiome enhances the adiposity, insulin resistance, and liver disease associated with high-fat diet. *Genome Med.* 2016;8(1):48. Published 2016 Apr 27. doi:10.1186/s13073-016-0297-9.
68. Mikkelsen KH, Frost M, Bahl MI, et al. Effect of Antibiotics on Gut Microbiota, Gut Hormones and Glucose Metabolism. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142352. Published 2015 Nov 12. doi:10.1371/journal.pone.0142352.
69. Mikkelsen KH, Knop FK, Frost M, Hallas J, Pottegård A. Use of Antibiotics and Risk of Type 2 Diabetes: A Population-Based Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct;100(10):3633–40. doi: 10.1210/clinem.2015-2696.
70. Miller GD. Appetite Regulation: Hormones, Peptides, and Neurotransmitters and Their Role in Obesity. *Am J Lifestyle Med.* 2017 Jun 23;13(6):586–601. doi: 10.1177/1559827617716376.
71. Miller SA, Wu RKS, Oremus M. The association between antibiotic use in infancy and childhood overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2018 Nov;19(11):1463–1475. doi: 10.1111/obr.12171.
72. Mirza AZ, Althagafi II, Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *Eur J Med Chem.* 2019 Mar 15;166:502–513. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.067.
73. Mueller M, Thorell A, Claudel T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol.* 2015;62(6):1398–1404. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.034.
74. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, et al. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(8):1115–1119. doi:10.1038/ijo.2013.218.
75. Nakamura MT, Yudell BE, Loor JJ. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Prog Lipid Res.* 2014 Jan;53:124–44. doi: 10.1016/j.plipres.2013.12.001.
76. Neuman H, Forsythe P, Uzan A, Avni O, Koren O. Antibiotics in early life: dysbiosis and the damage done. *FEMS Microbiol Rev.* 2018 Jul 1;42(4):489–499. doi: 10.1093/femsre/fuy018.
77. Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut.* 2013 Nov;62(11):1591–601. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303184.
78. Piggott DA, Tuddenham S. The Gut Microbiome and Frailty. *Transl Res.* 2020 Apr 30. pii: S1931-5244(20)30062-1. doi: 10.1016/j.trsl.2020.03.012.
79. Prawitt J, Abdelkarim M, Stroeve JH, et al. Farnesoid X receptor deficiency improves glucose homeostasis in mouse models of obesity. *Diabetes.* 2011 Jul;60(7):1861–71. doi: 10.2337/db11-0030.
80. Preidis GA, Kim KH, Moore DD. Nutrient-sensing nuclear receptors PPARα and FXR control liver energy balance. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1193–1201. doi:10.1172/JCI88893
81. Principi N, Esposito S. Antibiotic administration and the development of obesity in children. *Int J Antimicrob Agents.* 2016 Mar;47(3):171–7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.12.017.
82. Raoult D. Microbiota, obesity and malnutrition. *Microb Pathog.* 2017 May;106:1–2. doi: 10.1016/j.micpath.2016.02.001.
83. Raoult D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora// *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Aug;27(8):631–4. doi: 10.1007/s10096-008-0490-x.
84. Rasmussen SH, Shrestha S, Bjerregaard LG, Ångquist LH, Baker JL, Jess T, Allin KH. Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jun;20(6):1508–1514. doi: 10.1111/dom.13230.

85. Riley LW, Raphael E, Faerstein E. Obesity in the United States - dysbiosis from exposure to low-dose antibiotics? *Front Public Health*. 2013 Dec 19;1:69. doi: 10.3389/fpubh.2013.00069.
86. Rosa CP, Brancaglion GA, Miyauchi-Tavares TM, Corsetti PP, de Almeida LA. Antibiotic-induced dysbiosis effects on the murine gastrointestinal tract and their systemic repercussions. *Life Sci*. 2018 Aug 15;207:480-491. doi: 10.1016/j.lfs.2018.06.030.
87. Rosenberg E, Zilber-Rosenberg I. The Hologenome Concept of Evolution: Medical Implications. *Rambam Maimonides Med J*. 2019 Jan 28;10(1). doi: 10.5041/RMMJ.10359.
88. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*. 2015;135(4):617-626. doi:10.1542/peds.2014-3407.
89. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(17):1707-1715. doi:10.1001/jama.2010.563.
90. Salucci E. The human-microbiome superorganism and its modulation to restore health. *Int J Food Sci Nutr*. 2019 Nov;70(7):781-795. doi: 10.1080/09637486.2019.1580682.
91. Scott FI, Horton DB, Mamtani R, et al. Administration of Antibiotics to Children Before Age 2 Years Increases Risk for Childhood Obesity. *Gastroenterology*. 2016;151(1):120-129.e5. doi:10.1053/j.gastro.2016.03.006.
92. Sekirov I, Tam NM, Jogova M, Robertson ML, Li Y, Lupp C, Finlay BB. Antibiotic-induced perturbations of the intestinal microbiota alter host susceptibility to enteric infection. *Infect Immun*. 2008 Oct;76(10):4726-36. doi: 10.1128/IAI.00319-08.
93. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016 Aug 19;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
94. Shao X, Ding X, Wang B, et al. Antibiotic Exposure in Early Life Increases Risk of Childhood Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:170. Published 2017 Jul 20. doi:10.3389/fendo.2017.00170.
95. Shende P, Desai D. Physiological and Therapeutic Roles of Neuropeptide Y on Biological Functions. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1237:37-47. doi: 10.1007/5584\_2019\_427.
96. Shi Y, Zou Y, Shen Z, Xiong Y, Zhang W, Liu C, Chen S. Trace Elements, PPARs, and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 9;21(7). pii: E2612. doi: 10.3390/ijms21072612.
97. Shrivastava R, Chng SS. Lipid trafficking across the Gram-negative cell envelope. *J Biol Chem*. 2019 Sep 27;294(39):14175-14184. doi: 10.1074/jbc.AW119.008139.
98. Sikora M, Stec A, Chrabaszec M, et al. Intestinal Fatty Acid Binding Protein, a Biomarker of Intestinal Barrier, is Associated with Severity of Psoriasis. *J Clin Med*. 2016;8(7):1021. Published 2019 Jul 12. doi:10.3390/jcm8071021.
99. Stefano GB, Samuel J, Kream RM. Antibiotics May Trigger Mitochondrial Dysfunction Inducing Psychiatric Disorders. *Med Sci Monit*. 2017;23:101-106. Published 2017 Jan 7. doi:10.12659/msm.899478.
100. Stepanov V, Stankov K, Mikov M. The bile acid membrane receptor TGR5: a novel pharmacological target in metabolic, inflammatory and neoplastic disorders. *J Recept Signal Transduct Res*. 2013;33(4):213-223. doi:10.3109/10799893.2013.802805.
101. Suk KT, Kim DJ. Gut microbiota: novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Mar;13(3):193-204. doi: 10.1080/17474124.2019.1569513.
102. Takada I, Makishima M. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists and antagonists: a patent review (2014-present). *Expert Opin Ther Pat*. 2020 Jan;30(1):1-13. doi: 10.1080/13543776.2020.1703952.
103. Tanaka R, Takayama J, Takaoka M, Sugino Y, Ohkita M, Matsumura Y. Oligomycin, an F1Fo-ATPase inhibitor, protects against ischemic acute kidney injury in male but not in female rats. *J Pharmacol Sci*. 2013;123(3):227-234. doi:10.1254/jphs.13069fp.
104. Tayyeb JZ, Popejusz HE, Mensink RP, Konings MCJM, Mulders KHR, Plat J. Amoxicillin Modulates ApoA-I Transcription and Secretion, Predominantly via PPAR $\alpha$  Transactivation Inhibition. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 27;20(23). pii: E5967. doi: 10.3390/ijms20235967.
105. Thiemann S, Smit N, Strowig T. Antibiotics and the Intestinal Microbiome: Individual Responses, Resilience of the Ecosystem, and the Susceptibility to Infections. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;398:123-146. doi: 10.1007/82\_2016\_504.
106. Thuny F, Richet H, Casalta JP, Angelakis E, Habib G, Raoult D. Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. *PLoS One*. 2010;5(2):e9074. Published 2010 Feb 10. doi:10.1371/journal.pone.0009074.
107. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014 Sep;63(9):1513-21. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306928.
108. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(1):16-23. doi: 10.1038/ijo.2012.132.
109. van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell*. 2015 Mar 26;161(1):119-132. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.008.
110. van der Vorst EPC. High-Density Lipoproteins and Apolipoprotein A1. *Subcell Biochem*. 2020;94:399-420. doi: 10.1007/978-3-030-41769-7\_16.
111. van Zutphen T, Bertolini A, de Vries HD, Bloks VW, de Boer JF, Kuipers JW, Kuipers F. Potential of Intestine-Selective FXR Modulation for Treatment of Metabolic Disease. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;256:207-234. doi: 10.1007/164\_2019\_233.
112. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*. 2015 May 13;17(5):553-64. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.006.
113. Vaquero J, Monte MJ, Dominguez M, Muntané J, Marin JJ. Differential activation of the human farnesoid X receptor depends on the pattern of expressed isoforms and the bile acid pool composition. *Biochem Pharmacol*. 2013;86(7):926-939. doi:10.1016/j.bcp.2013.07.022.
114. Vaughn BP, Kaiser T, Staley C, et al. A pilot study of fecal bile acid and microbiota profiles in inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:9-19. Published 2019 Jan 10. doi:10.2147/CEG.S186097.
115. Wang H, He Q, Wang G, Xu X, Hao H. FXR modulators for enterohepatic and metabolic diseases. *Expert Opin Ther Pat*. 2018 Nov;28(11):765-782. doi: 10.1080/13543776.2018.1527906.
116. Weaver MJ, McHenry SA, Sayuk GS, Gyawali CP, Davidson NO. Bile Acid Diarrhea and NAFLD: Shared Pathways for Distinct Phenotypes. *Hepatol Commun*. 2020;4(4):493-503. Published 2020 Feb 9. doi:10.1002/hep4.1485.
117. Wei M, Huang F, Zhao L, Zhang Y, Yang W, Wang S, Li M, Han X, Ge K, Qu C, Rajani C, Xie G, Zheng X, Zhao A, Bian Z, Jia W. A dysregulated bile acid-gut microbiota axis contributes to obesity susceptibility. *EBioMedicine*. 2020 May 11;55:102766. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102766.
118. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments. *Diabetes Ther*. 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s13300-020-00816-y.
119. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep*. 2015 Sep;4(3):363-70. doi: 10.1007/s13679-015-0169-4.
120. Xie C, Jiang C, Shi J, Gao X, et al. An Intestinal Farnesoid X Receptor-Ceramide Signaling Axis Modulates Hepatic Gluconeogenesis in Mice// *Diabetes*. 2017 Mar;66(3):613-626. doi: 10.2337/db16-0663.
121. Yin J, Zhang XX, Wu B, Xian Q. Metagenomic insights into tetracycline effects on microbial community and antibiotic resistance of mouse gut// *Ecotoxicology*. 2015 Dec; 24(10):2125-32. doi: 10.1007/s10646-015-1540-7.
122. Zarrinpar A, Chaix A, Xu ZZ, Chang MW, Marotz CA, Saghatelian A, Knight R, Panda S. Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. *Nat Commun*. 2018 Jul 20;9(1):2872. doi: 10.1038/s41467-018-05336-9.
123. Zechner EL1. Inflammatory disease caused by intestinal pathogens. *Curr Opin Microbiol*. 2017 Feb;35:64-69. doi: 10.1016/j.mib.2017.01.011.
124. Zhang M, Differding MK, Benjamin-Neelon SE, Ostbye T, Hoyo C, Mueller NT. Association of prenatal antibiotics with measures of infant adiposity and the gut microbiome. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019 Jun 21;18(1):18. doi: 10.1186/s12941-019-0318-9.
125. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Sep;11(9):639-47. doi: 10.1038/nrmicro3089.
126. Zusso M, Lunardi V, Franceschini D, et al. Ciprofloxacin and levofloxacin attenuate microglia inflammatory response via TLR4/NF- $\kappa$ B pathway. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):148. Published 2019 Jul 18. doi:10.1186/s12974-019-1538-9.

Поступила/Received: 25.05.2020

Контакты/Contacts: alexandrabaturov56@gmail.com