

Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры

О.М. ДРАПКИНА¹, О.Н. КОРНЕЕВА²

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия; ²ООО «Лечебно-диагностический центр «Арт-Мед», Москва, Россия

Аннотация

В обзоре продемонстрированы механизмы взаимосвязи ожирения и микробиоты кишечника и возможные терапевтические меры по нормализации кишечной микрофлоры. Доказано, что кишечная микрофлора вносит большой вклад в патогенез ожирения и ассоциированных заболеваний. В исследованиях продемонстрирована роль употребляемой пищи (жирная пища) на сокращение количества бифидо- и лактобактерий, влияние бактериальных липополисахаридов и метаболитов кишечной микрофлоры (триметиламин-N-оксида, желчных кислот и др.). Перспективно применение пре- и пробиотиков, препаратов урсодезоксихолевой кислоты, трансплантация кала для коррекции микрофлоры и положительного влияния на метаболические нарушения. Определенные штаммы пробиотических бактерий эффективны при лечении дислипидемии, сахарного диабета, ожирения, метаболического синдрома. Кишечная микробиота нарушается при ожирении и способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Управление кишечной микробиотой и применение препаратов, меняющих состав микрофлоры, может стать новым подходом в снижении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: ожирение, микробиота, кишечная микрофлора, пробиотики, пребиотики, урсодезоксихолевая кислота, атеросклероз, метаболический синдром, сахарный диабет, бифидобактерии, лактобактерии.

Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora

О.М. DRAPKINA¹, О.Н. KORNEEVA²

¹National Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Art-Med Therapeutic and Diagnostic Center, Moscow, Russia

The review demonstrates mechanisms in the relationship of obesity to gut microbiota, as well as possible therapeutic measures to normalize the intestinal microflora. There is evidence that the latter makes a great contribution to the pathogenesis of obesity and related diseases. Investigations have shown the role of the nature of consumed foods (fatty foods) in reducing the amount of bifidobacteria and lactobacilli, as well as the effects of bacterial lipopolysaccharides and metabolites from the intestinal microflora (trimethylamine-N-oxide, bile acids, etc.). The use of prebiotics, probiotics and ursodeoxycholic acid preparations and fecal transplantation are promising in correcting the microflora and in providing their positive effect on metabolic disturbances. Certain probiotic strains are effective in treating dyslipidemia, diabetes mellitus, obesity, and metabolic syndrome. Gut microbiota is impaired in obesity and contributes to the development of cardiovascular diseases. The control of the gut microbiota and the use of drugs altering the composition of the microflora may become a novel approach to reducing the risk of cardiovascular diseases.

Keywords: obesity, microbiota, intestinal microflora, probiotics, prebiotics, ursodeoxycholic acid, atherosclerosis, metabolic syndrome, diabetes mellitus, bifidobacteria, lactobacilli.

ЖК — жирные кислоты
ИЛ — интерлейкин
ИР — инсулинорезистентность
КМБ — кишечная микробиота
КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты
ЛПЛ — липопротеинлипаза
ЛПС — липополисахарид
МС — метаболический синдром
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
СД — сахарный диабет
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТГ — триглицериды
ТМА — триметиламин
УЖХК — урсодезоксихолевая кислота
ФОС — фруктоолигосахариды
ФР — фактор роста

ФХ — фосфатидилхолин
ХС — холестерин
ChREBP (carbohydrate-responsive element-binding protein) — белок, связывающий углеводно-регуляторный элемент
FIAF — белок, подобный ангиопоэтину, или адипоцитарный фактор, индуцированный голодом
GLP-1 — глюкагоноподобный пептид 1-го типа
GLP-2 — глюкагоноподобный пептид 2-го типа
GPR 41 — G-protein receptor 41
PYY — пептид YY
SREBPs (sterol regulatory element-binding proteins) — белок, связывающий стеролрегуляторный элемент
TLR4 — рецепторами 4-го типа Toll-like
ТМАО — триметиламин-N-оксид
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

Несмотря на масштабную работу по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), они продолжают занимать первое место в мировой структуре заболеваемости и смертности. В значительной степени «печальное» лидерство ССЗ связано с эпидемией ожирения. За последние 20 лет распространенность ожирения увеличилась в 2 раза. Исследование ЭССЕ-РФ показало наличие ожирения у 29,7% (каждый третий!) взрослого населения России [1].

Известно, что при одинаковом потреблении пищи и режиме физических нагрузок отмечается разная восприимчивость к увеличению или снижению массы тела [2]. Возможной причиной служит различная метаболическая активность микробиома человека, в том числе различный состав микрофлоры кишечника. Доказано влияние кишечной микрофлоры на развитие атеросклероза, ожирения, метаболического синдрома (МС), сахарного диабета (СД), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), синдрома раздраженного кишечника [3].

Взаимосвязь кишечной микрофлоры и ССЗ объясняется многими патогенетическими звеньями, вклад которых нуждается в дальнейшем изучении. Активно обсуждается влияние характера употребляемой пищи (жирная пища), которая приводит к снижению количества бифидо- и лактобактерий, хронической эндотоксемии и воспалительному процессу, в том числе в стенке сосудов, синтезу кишечной микрофлорой регуляторных молекул (в частности, триметиламин-N-оксида — ТМАО) и др. Управление кишечной микробиотой (КМБ), применение препаратов, меняющих состав микрофлоры (пробиотики, пребиотики, метабиотики), представляет собой новый подход к снижению риска развития ССЗ. В данном обзоре обсуждаются роль микрофлоры кишечника в патогенезе ожирения и ССЗ, перспективы применения лекарственных средств, влияющих на микробиом человека.

Влияние рациона на кишечную микрофлору при ожирении. Микробиом представляет собой совокупность всех микроорганизмов, населяющих организм человека. Микроорганизмы находятся в тесной симбиотической связи с человеком, что подразумевает общность метаболических путей и реакций. Биомасса микробов, заселяющих кишечник человека, составляет примерно 5% от массы тела. Микробиота (микрофлора) доминирует в клеточном составе человеческого организма. В 1 г содержимого слепой кишки обнаруживают около 2 млрд микробных клеток (более 500 видов). Число генов кишечной микрофлоры в 100–150 раз превышает собственный геном человека [4]. Максимальное число кишечных микроорганизмов содержится в толстой кишке: 10^{11-12} бактерий на 1 г содержимого [5]. Основными представителями кишечной микрофлоры являются бактерии типа *Firmicutes* (грамположительные бактерии), *Bacteroidetes* (грамотрицательные) и *Actinobacteria* (грамположительные). К *Firmicutes*, которые составляют 60% от всей микрофлоры, относятся классы бактерий *Mycoplasma*, *Bacillus* и *Clostridium*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* — каждый тип по 10% от микрофлоры кишечника. В общей сложности в кишечнике насчитывается более 1000 различных видов микроорганизмов. Это своеобразная постоянно меняющаяся система, отдельный орган с множеством функций: формирование защитного барьера, участие в иммунных реакциях, регуляция водно-солевого обмена, поддержание гомеостаза, синтез витаминов, детоксикация ксенобиотиков, регуляция определенных генов, осуществление процессов пищеварения и др.

Характер питания существенно влияет на состав КМБ. Изменения в рационе приводит к 57% изменениям состава микрофлоры кишечника [6]. Доказано, что употребление пищи с высоким содержанием жиров и легкоусвояемых углеводов приводит к изменению состава кишечной микрофлоры: увеличивается доля бактерий класса *Firmicutes* и снижается доля *Bacteroidetes*. Именно *Firmicutes* вызывают накопление жира в организме, увеличивая добычу энергии из пищи. Анализ бактериального генома проде-

монстрировал подобные результаты у лиц с ожирением и СД. По сравнению с людьми с нормальной массой тела у пациентов с ожирением и СД отмечается увеличение количества бактерий из группы *Firmicutes* (*Escherichia coli*, *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*) и уменьшение количества *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Prevotella*) и *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) [7].

Последние научные работы подтвердили взаимосвязь риска развития ССЗ и некоторых метаболитов, образующихся при помощи кишечной микрофлоры. Эти вещества связаны с метаболизмом фосфатидилхолина (ФХ): бетаин, холин и ТМАО. Особого внимания заслуживает метаболит кишечной микрофлоры ТМАО. Показана тесная связь между увеличением концентрации ТМАО и прогрессированием атеросклероза [8].

Продукты с высоким содержанием холестерина (ХС) и жира, красное мясо, печень, яйца, молоко, сыр и др. также часто богаты ФХ, холином и L-карнитином. После употребления таких продуктов кишечная микрофлора производит из них триметиламин (ТМА), который через портальную вену попадает в печень, где под воздействием флавиномоноксидазы, образуется ТМАО. В случае ингибирования роста микрофлоры антибиотиками широкого спектра действия концентрации ТМАО резко уменьшались, что подтверждает ассоциацию с жизнедеятельностью микроорганизмов кишечника.

Однако и растительная пища может нести в себе источник ТМАО, например, бобовые, шпинат, брокколи, в которых в избытке содержится фосфатидилхолин (ФХ), трансформирующийся в холин, а далее в те же метаболиты ТМА и ТМАО. ФХ представляет собой вещество из семейства витаминов группы В. Он играет существенную роль в обмене липидов и строительстве клеточных мембран, является предшественником в синтезе нейротрансмиттера ацетилхолина, а также донором метильных групп для аминокислот [9].

В клинических исследованиях высокий уровень ТМАО независимо ассоциировался с риском развития инфаркта миокарда, инсульта, смерти от ССЗ и реваскуляризации. Обсуждается множество механизмов ускорения развития атеросклероза при высоком уровне ТМАО. Показаны эффекты ТМАО на метаболизм ХС и стероидов, нарушение прямого и обратного транспорта липидов, быстрое образование «пенистых» клеток, ингибирование захвата ХС из периферических тканей и макрофагов, снижение экспрессии транспортеров ХС в энтероцитах, подавление экспрессии транспортеров желчных кислот [10].

В экспериментах на животных продемонстрирована способность ТМАО пролонгировать активность ангиотензина II, играющего основную роль в патогенезе артериальной гипертензии [11]. Влияние повышенной концентрации ТМАО в крови на увеличение риска развития ССЗ установлено у больных СД, а также у лиц с хронической сердечной недостаточностью [12]. Роль данного метаболита до конца неясна, ее еще предстоит уточнить в будущих исследованиях.

Современная модель патогенеза ожирения и ассоциированных заболеваний на фоне нарушений кишечного микробиома. Как известно, что при ожирении отмечается хроническое системное воспаление, которое связывают с секрецией провоспалительных цитокинов (интерлейкины — ИЛ, С-реактивный белок, α -фактор некроза опухоли — α -ФНО и др.) из висцеральной жировой ткани. Нарушения в составе кишечной микрофлоры приводят к усилению эффекта системного воспаления. Хроническая эндотоксемия связана с увеличением концентрации бактериальных липополисахаридов (ЛПС), которые способствуют продукции провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО. ЛПС связываются с рецепторами 4-го типа CD14 и Toll-like (TLR4) макрофагов, что приводит к выделению провоспалительных цитокинов из макрофагов. Провоспалительные цитокины способствуют снижению чувствительности к инсулину, усилению липогенеза в

Контактная информация:

Драпкина Оксана Михайловна — д.м.н., проф., первый зам. директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ; 101990 Москва, Петровверский пер., 10, стр. 3; e-mail: drapkina@bk.ru

Сведения об авторах:

Корнеева Ольга Николаевна — к.м.н., главный врач ООО «ЛДЦ «Арт-Мед»

печени, воспалению с развитием стеатогепатита, инсулинорезистентности (ИР), воспалению в жировой ткани [13].

Доказано, что диета с высоким содержанием жиров приводит к увеличению концентрации ЛПС [14]. ЛПС поступает из кишечника в кровь в составе хиломикрон (интрацеллюлярно). Второй путь поступления ЛПС в кровь — через межклеточные промежутки (парацеллюлярно). Парацеллюлярный транспорт ЛПС усиливается при хроническом воспалении и нарушении защитного кишечного барьера [15]. Таким образом, пищевой жир способствует лучшему поглощению ЛПС, что приводит к изменениям в кишечной микрофлоре — уменьшению количества *Eubacterium rectale*, *Bacteroides* и *Bifidobacterium* [16]. В экспериментах на мышах показано, что инфузии ЛПС мышам с нормальной массой тела индуцировали печеночную ИР, нарушение толерантности к глюкозе, а также увеличение массы жировой ткани [17]. В клинических исследованиях более высокая концентрация ЛПС также отмечается у лиц с ожирением.

Хроническая эндотоксемия способствует развитию метаболических нарушений, в том числе ожирения, ИР, СД, НАЖБП. Выраженность эндотоксемии положительно коррелирует с уровнем инсулина натощак, глюкозы, общего ХС, триглицеридов (ТГ) у больных СД 2-го типа [18]. ЛПС через TLR4 нарушает функцию β -клеток поджелудочной железы, способствует ИР через подавление зависимой от глюкозы секреции инсулина. Выявлено, что запуск неалкогольного стеатогепатита во многом связан с влиянием бактериального ЛПС на купферовские клетки печени (рис. 1) [19].

Высокая концентрация свободных жирных кислоты (ЖК) при СД и ожирении активируют TLR4 в клетках жировой ткани. Активация TLR4 необходима для привлечения макрофагов в жировую ткань и развития ИР. Воспаление способствует развитию ИР за счет фосфорилирования инсулинорецептора 1-го типа при активации посредством α -ФНО протеинкиназы JNK1 и, возможно, I κ B-киназы- β , протеинкиназы-C и mTOR. Рассматривается

влияние других провоспалительных молекул микробного происхождения помимо ЛПС, например пептидогликаны, липопротеины или флагеллины. Продемонстрирована роль пептидогликанов кишечной микрофлоры и распознающих их рецепторов NOD, в активации нейтрофилов, что не исключает их участия в развитии ИР и МС [20].

В результате употребления жирной пищи, увеличения количества протеолитических бактерий, снижения концентрации короткоцепочечных ЖК (КЦЖ) моторика кишки подавляется. Замедление кишечного транзита увеличивает способность кишечной микрофлоры из класса *Firmicutes* извлекать больше энергии из питательных веществ и ее запасание, что вносит дополнительный вклад в развитие ожирения [21]. К тому же кишечная флора может уменьшить выработку белка, подобного ангиопозтину, или адипоцитарный фактор, индуцированный голодом (FIAF), в эпителии кишечника, который ингибирует активность липопротеинлипазы (ЛПЛ). В итоге активность ЛПЛ повышается, что приводит к усиленному захвату ЖК и накоплению ТГ в адипоцитах и клетках печени [22].

Кишечная микрофлора влияет на энергобаланс за счет не только эффективного извлечения энергии из питательных веществ, но и воздействия на гены, регулирующие ее расход и запасание. В исследовании MetaHIT project изучался генный состав кишечной микрофлоры. Доказано, что у лиц с избыточной массой тела отсутствуют гены 6 видов бактерий (low gene), которые ответственны за развитие ИР и дислипидемии [23]. Низкое содержание генов данных микроорганизмов приводит к повышению уровня глюкозы, инсулина, индекса ИР, общего ХС, ТГ и снижению концентрации липопротеидов высокой плотности. Причем речь идет об уменьшении количества сахаролитических бифидо- и лактобактерий. Известно, что снижение содержания сахаролитических бактерий уменьшает выработку КЦЖК, обеспечивающих почти 20% ежедневной энергетической потребности организма, в том числе трофику эпителия, стимулируют деле-

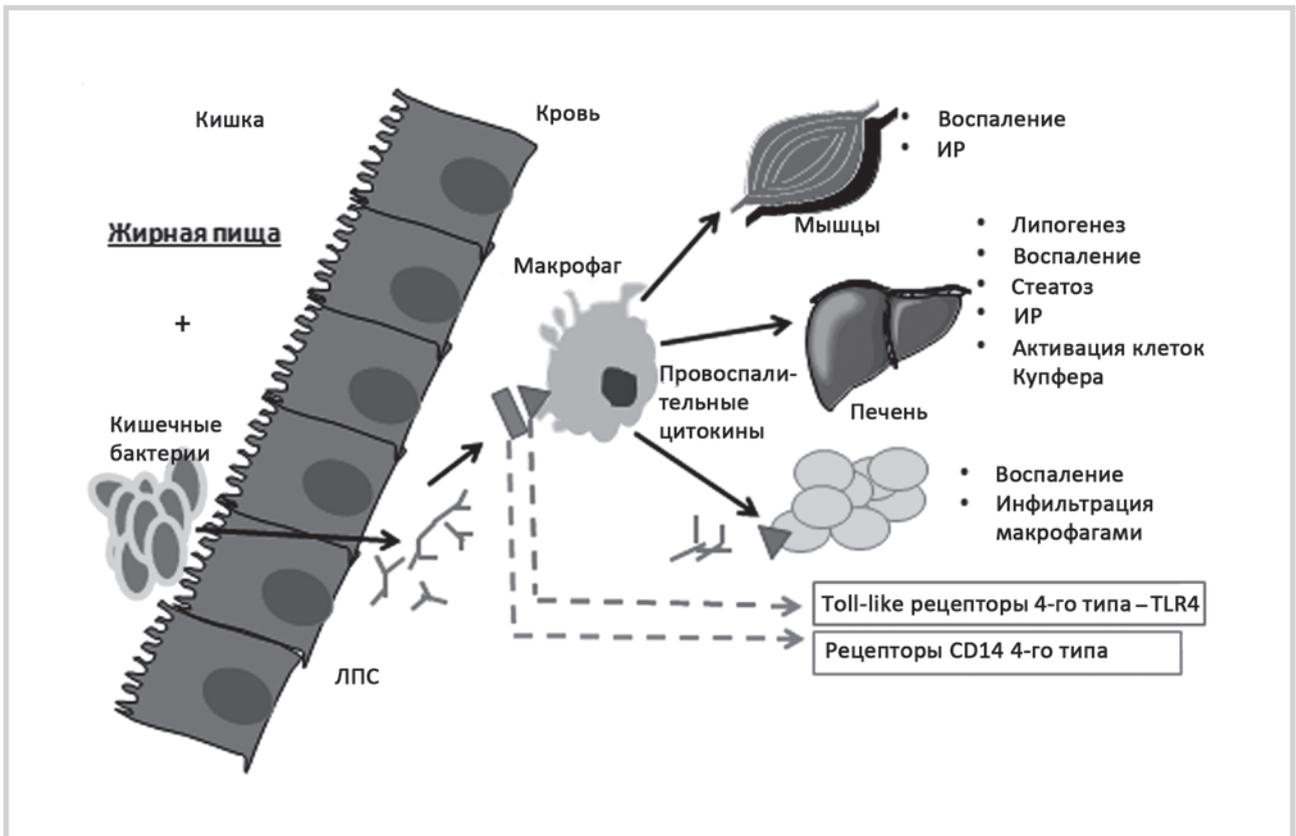


Рис. 1. Метаболические расстройства при хронической эндотоксемии.

ние эпителиальных клеток и регулируют их созревание, обеспечивают антимикробное действие, защитное действие, регулируют обмен ионов, липидов и др.

При СД 2-го типа снижается количество *Clostridium coccoides*, бактерий видов *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacteria* spp., которые производят КЦЖК — бутират. Это имеет большое значение, так как бутират является основным энергетическим субстратом для колоноцитов, играет защитную роль и участвует в репаративных процессах клеток кишечника. Бактерии, продуцирующие бутират, обеспечивают защиту против нарушений КМБ [24].

Следует отметить, что систематические изменения в составе рациона могут приводить к изменению кишечного микробиома. Так, микробиота европейских детей обеднена *Bacteroidetes* и обогащена *Enterobacteriaceae* по сравнению с диетой африканских детей из сельской местности. Это объясняется низким потреблением пищевых волокон европейцами. Предполагается, что кишечная микрофлора африканцев эволюционировала на фоне растительной пищи, что позволяет максимально извлекать энергию из пищевых волокон, а также обеспечивать защиту от воспаления и неинфекционных заболеваний кишечника [25]. Действительно, распространенность неинфекционных заболеваний кишечника и болезни Крона — наименьшая в странах Африки.

Научные исследования показали, что у вегетарианцев (не употребляющих мясо и его субпродукты, а также рыбу) и веганов (не употребляющих любую пищу животного происхождения) риск развития ССЗ гораздо меньше, чем у людей, не ограничивающих прием пищи животного происхождения, особенно мяса. У вегетарианцев и веганов отмечается увеличение количества бактерий типа *Bacteroides*, в то время как у людей, употребляющих как растительную, так и животную пищу, — избыток *Prevotella* [26]. Другие исследования показали, что у веганов и вегетарианцев численность *E. coli*, *Enterobacteriaceae* spp. меньше, чем в контрольной группе [27]. Кроме того, при вегетарианстве уменьшается количество *Clostridium* [28]. Состав кишечной микрофлоры меняется очень быстро. Уже через 24 ч отмечается выраженные изменения в микробиоте — увеличение количества *Bacteroidetes* при переходе с высокожирового рациона с низким содержанием клетчатки на гипополипидемическую диету с высоким содержанием клетчатки [29]. При назначении диеты с низким содержанием углеводов наблюдается рост численности *Bacteroidetes*, причем эти изменения коррелируют со степенью снижения массы тела [30].

Пути нормализации кишечной микрофлоры. Подобные положительные изменения состава кишечной микрофлоры выявлены не только на фоне изменения рациона. Активная научная дискуссия ведется в отношении различных методов, корригирующих кишечную микрофлору: применение пре-, про-, анти- и метаболитов, трансплантация кала, а также назначение препаратов желчных кислот.

Пребиотики — вещества, которые не перевариваются ферментами желудочно-кишечного тракта и ферментируются кишечной микрофлорой. Пребиотики метаболизируются преимущественно бифидо- и лактобактериями, что стимулирует ее рост и активность. К пребиотикам относятся фруктоолигосахариды (ФОС): инулин и олигофруктоза. Пребиотики содержатся в зерновых, луке, чесноке, цикории, артишоках, спарже, отрубях и др. Их можно получить и искусственным путем, назначая пациентам в виде добавки к пище. Инулин снижает риск возникновения остеопороза за счет повышения всасывания кальция в толстой кишке, влияет на метаболизм липидов, что предотвращает прогрессирование атеросклероза и снижает вероятность развития СД [31]. Бифидобактерии ферментируют пребиотики на моносахариды и короткоцепочечные ЖК. В результате влияния на систему рецепторов белка G (GPR 41) снижается активность фактора роста (ФР) адипоцитов, активность ЛПЛ в жировых клетках, тем самым предотвращая накопление ТГ в жировой ткани и уменьшаются размеры жировых клеток. Моносахариды, образующиеся во время гидролиза пребиотиков бифидо- и лактобактериями, приводят к повышению активности двух белков печени — белка, связывающего стерол-регуляторный элемент — SREBPs (sterol regulatory element-binding proteins), и белка, связывающего

углеводно-регуляторный элемент — ChREBP (carbohydrate-responsive element-binding protein). При увеличении активности ChREBP снижается концентрация глюкозы. Активация SREBPs приводит к снижению концентрации ХС и уменьшению отложения липидов в печени, что обуславливает растущий интерес к проблеме возможного влияния кишечной микрофлоры на течение НАЖБП (рис. 2).

Ряд исследователей подтвердили положительное влияние пребиотиков на ожирение и МС. Экспериментальные крысы питались обычной или богатой жирами пищей, при этом добавление ФОС редуцировало потребление энергии и аппетит, уменьшало прибавку массы тела и массу жировой ткани. При этом наблюдалось изменение уровня эндогенных кишечных пептидов — глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1, GLP-1), регулирующих аппетит и метаболизм [32]. Продемонстрировано снижение эндотоксемии у мышей, получавших ФОС, причем степень снижения обратно коррелировала с нарастающим уровнем бифидобактерий в кишечнике этих животных. Количество бифидобактерий коррелировало также с улучшением толерантности к глюкозе, индуцированной глюкозой секрецией инсулина и общим уровнем воспалительной активности [33]. Применение пребиотиков у мышей ApoE^{-/-} в течение 16 нед приводило к изменению состава кишечного микробиоценоза и уменьшению размеров атеросклеротических бляшек на 35% [34]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 48 взрослых лиц с ожирением добавление 20 г в день пребиотика инулина в течение 12 нед по сравнению с плацебо приводило к снижению массы тела, процентного содержания жира и снижению уровня глюкозы в крови [35].

Перспективные результаты получены в отношении лечения пациентов с ожирением пребиотиками. Пребиотики — непатогенные для человека бактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий, обеспечивающие восстановление нормальной микрофлоры. Пребиотики могут быть включены в состав различных пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые добавки, оказывающие положительное влияние на функции микрофлоры. В качестве пребиотиков чаще всего используются штаммы лакто- и бифидобактерий, а также пивоваренные дрожжи и некоторые штаммы кишечной палочки. Высокая концентрация в кишечнике бифидо- и лактобактерий приводит к позитивным изменениям липогенеза в печени и отложения ТГ. Доказано, что бифидобактерии повышают активность ГПП-1 и пептида PYY, которые подавляют аппетит, снижают ИР. Кроме того, доказано, что стимуляция роста бифидобактерий на фоне приема пребиотиков стимулирует синтез ГПП-2 в L-клетках кишечника, тем самым усиливает выработку муцина и повышает барьерную функцию кишечных эпителиоцитов (рис. 3) [36].

Продемонстрировано, что количество бифидобактерий у детей отрицательно коррелирует с риском развития ожирения в детстве. Низкий уровень бифидобактерий регистрируется у лиц с ожирением и СД 2-го типа по сравнению с пациентами с нормальной или пониженной массой тела. Доказано, что применение бифидобактерий снижает уровень инсулина и нарушенную толерантность к глюкозе [37]. Использование *Lactobacillus rhamnosus* PL60, вырабатывающих конъюгированную линолевую кислоту, у мышей с ожирением, индуцированным диетой, способствовало сокращению жировых депо. После 8 нед приема *L. rhamnosus* PL60 мыши теряли массу тела без изменений в потреблении энергии, причем снижение массы белой жировой ткани наблюдалось в основном за счет уменьшения количества адипоцитов, а не их размеров. Доказано, что применение *Lactobacillus* у мышей с СД приводило к снижению уровня глюкозы в крови, уменьшению ожирения, замедлению атеросклероза, уменьшению воспаления (снижение продукции Т-лимфоцитов CD4⁺, интерферона-α и ИЛ-2) [38]. Штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Lactobacillus sakei* NR28 при приеме в течение 3 нед также способствовали уменьшению ожирения, выраженности эндотоксемии [39].

Метабиотики — препараты на основе КЦЖК, новый вид средств, улучшающих состав кишечной микрофлоры. С учетом столь выраженного влияния КЦЖК на кишечный гомеостаз, а

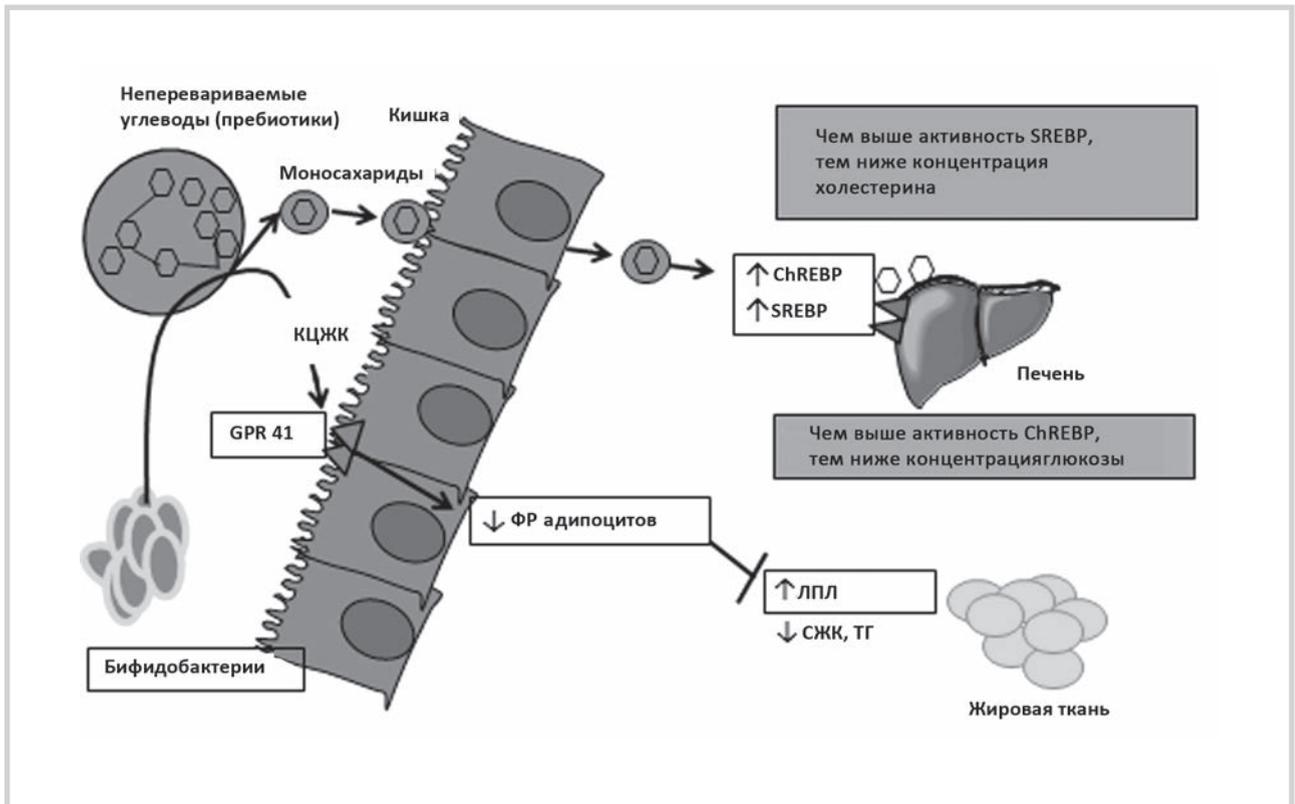


Рис. 2. Влияние пребиотиков и бифидобактерий на липо- и глюकोгенез в печени и отложение липидов в жировой ткани.

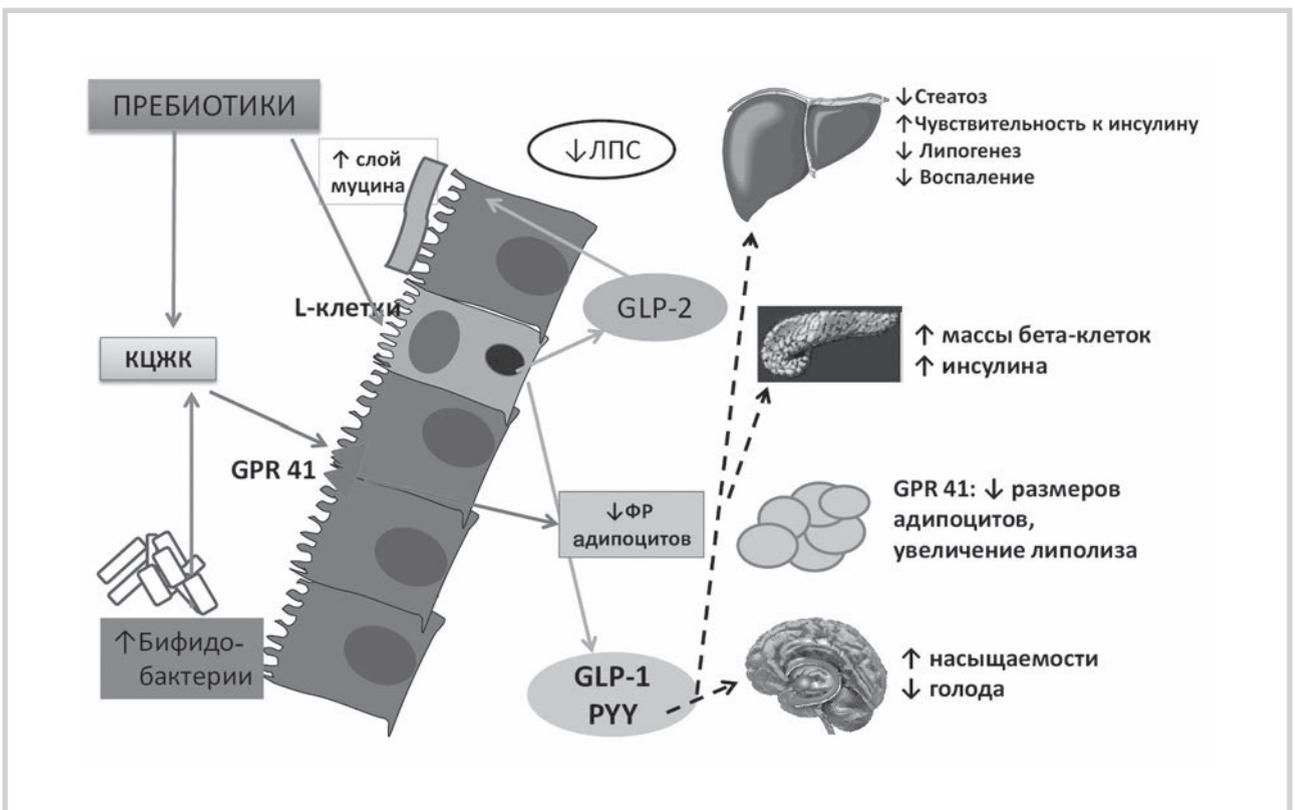


Рис. 3. Механизмы действия пре- и пробиотиков при ожирении.

также дефицит КЦЖК при ожирении предприняты попытки терапевтического применения КЦЖК, в частности масляной кислоты и ее солей — бутирата. В клинической практике начали использовать комбинацию метаболита масляной кислоты и пребиотика инулина для лечения патологии толстой кишки (синдрома раздраженной кишки, антибиотикассоциированной диареи). Метабиотики восполняют дефицит бутирата, снижают воспалительную реакцию, уменьшают проницаемость слизистой оболочки; улучшают метаболизм колоноцита; создают условия для восстановления микрофлоры, останавливают атерогенез [40].

Обсуждается также применение антибиотиков у лиц с ожирением, СД и НАЖБП. Лечение пациентов с СД полимиксином В — антибиотиком, специфически подавляющим грамотрицательные микроорганизмы, редуцировало экспрессию ЛПС и проявления стеатогепатита [41].

Привлекает внимание применение препаратов ЖК, в частности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК; урсосан) для нормализации кишечной микрофлоры. Известно, что ферменты кишечной микрофлоры осуществляют различные химические модификации ЖК: деконъюгирование, дегидроксилирование с образованием вторичных ЖК. Большая часть ЖК (80—95%) реабсорбируются в кишечнике и после попадания в печень вновь секретируется в составе желчи (энтерогапатическая циркуляция ЖК). Остальные 5—15% выделяются с калом в виде бактериальных метаболитов. Напомним, что при ожирении, чрезмерным употреблением пищевого жира часто обнаруживаются холестериновые камни в желчном пузыре, которые эффективно растворяются на фоне приема препаратов УДХК. Однако с учетом последних научных данных о взаимосвязи КМБ и ЖК спектр терапевтических возможностей УДХК может быть расширен. Продемонстрировано, что вторичные ЖК участвуют в поддержании нормального состава кишечной микрофлоры. В частности, вторичные ЖК блокируют превращение спор *Clostridium difficile* в вегетативные формы, что может быть использовано при лечении ассоциированной с приемом антибиотиков клостридиальной инфекции. В экспериментальных работах показано, что прием препаратов УДХК ингибирует рост клостридий и снижает количество рецидивов клостридиальной диареи [42].

Эти новые данные — еще один аргумент в пользу применения УДХК при ожирении. В клинической практике УДХК широко используется при ожирении и различных сопутствующих заболеваниях (одновременном наличии дислипидемии и неалкогольного стеатогепатита, при лечении желчнокаменной болезни и холестероза желчного пузыря). С учетом разнообразных плейотропных эффектов УДХК (урсосан) становится препаратом выбора у тучных пациентов с множественными заболеваниями.

Новый метод терапии — трансплантация кала (фекальной микрофлоры) от здоровых добровольцев уже показал эффективность при рецидивирующих формах клостридиальной инфекции. Трансплантация кала как метод лечения ожирения нуждается в изучении, так как научные данные противоречивы. В одних работах показано, что через несколько дней после трансплантации кала доминирующими в составе микрофлоры становятся представители *Bacteroidetes*, дефицит которых, как упоминалось ранее, наблюдается при СД и ожирении [43]. По другим данным, при лечении пациентов с рецидивирующей инфекцией *Clostridium difficile* в кале пациентов после трансплантации кала увеличивается количество *Lachnospiraceae* из типа *Firmicutes*, которые способствуют ожирению [44].

Таким образом, методы воздействия и спектр лекарственных препаратов, влияющих на КМБ, становятся все разнообразнее. При этом требуется более точное научное и практическое обоснование применения подобных препаратов при ожирении в экспериментальных и клинических исследованиях.

Заключение

Эпидемия ожирения и СД заставляет искать новые факторы, играющие роль в развитии этих заболеваний. Кишечная микрофлора служит потенциальной мишенью для влияния на процессы атерогенеза, отложения жира и ИР. Доказано, что нарушенный состав кишечной микрофлоры повышает риск развития ССЗ. Многообещающие результаты научных исследований указывают на преимущества включения в схемы лечения пациентов с избыточной массой тела препаратов, влияющих на кишечную микрофлору.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.в., Гагагонова Т.М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25—64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14.
doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
2. Tappy L. Metabolic consequences of overfeeding in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(6):623-628.
doi:10.1097/00075197-200411000-00006
3. Cani PD, Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(6):729-734.
doi:10.1097/MCO.0b013e3282efdebb
4. Xu J, Gordon JI. Inaugural Article: Honor thy symbionts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(18):10452-10459.
doi:10.1073/pnas.1734063100
5. Leser TD. Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environ Microbiol*. 2009;11:2194-2206.
doi:10.1111/j.1462-2920.2009.01941
6. Zhang C, Zhang M, Wang S, Han R, Cao Y, Hua W et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J*. 2010;4:232-241.
doi:10.1038/ismej.2009.112
7. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Gut microbiota and metabolic disorders: How prebiotic can work? *Br J Nutr*. 2013;109(Suppl 2):S81-85.
doi:10.1017/S0007114512004047
8. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19:576-585.
doi:10.1038/nm.3145
9. Кашух Е.А., Ивашкин В.Т. Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии*. 2016;25(1):8-14.
doi:http://www.gastro-j.ru/files/8_14_1458841626.pdf
10. Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4204-4211.
doi:10.1172/JCI172331

11. Ufnal M. Trimethylamine-N-oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats. *Can J Cardiol.* 2014;30(12):1700-1705.
doi:10.1038/nature09922
12. Tang WH, Wang Z, Wu Y, Fan Y, Koeth RA. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microflora-Generated Metabolite Trimethylamine N-Oxide in Patients with Heart Failure: The Gut Hypothesis Revisited. *JACC.* 2013;61(10).
doi:10.1016/S0735-1097(13)60750-0
13. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Микробиота кишечника и ожирение. *Российские медицинские вести.* 2014;19(2):12-16.
doi:http://medlib.dp.gov.ua:8087/jirbis2/images/fond_publications/rossiyskie_medicinskie_vesti/rmv214.pdf
14. Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1286-92.
doi:10.1016/s0084-3741(08)79070-x
15. Clemente Postigo M, Queipo Ortuño MI, Murri M, Boto Ordoñez M, Pérez Martínez P, Andres Lacueva C et al. Endotoxin increase after fat overload is related to postprandial hypertriglyceridemia in morbidly obese patients. *J Lipid Res.* 2012;53:973-978.
doi:10.1194/jlr.P020909
16. Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients.* 2013;5:829-851.
doi:10.3390/nu5030829
17. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56:1761-1772.
doi:10.2337/db06-1491
18. Al-Attas O, Al-Daghri N, Al-Rubeaan K. Changes in endotoxin levels in T2 DM subjects on anti-diabetic therapies. *Cardiovasc Diabet.* 2009;8:20-29.
doi:10.1186/1475-2840-8-20
19. Rodes L, Khan A, Paul A, Coussa-Charley M, Marinescu D, Tomaro-Duchesneau C et al. Effect of probiotics Lactobacillus and Bifidobacterium on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol.* 2013;23:518-526.
doi:10.4014/jmb.1205.05018
20. Корниенко Е.А., Нетребенко О.К. Ожирение и кишечная микробиота: современная концепция взаимосвязи. *Педиатрия.* 2012;91(2):110-122.
doi:http://www.pediatrjournal.ru/files/upload/mags/321/2012_2_3389.pdf
21. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab M. SW. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: the prospects and challenges. *Int J Mol Sci.* 2014;15:4158-4188.
doi:10.3390/ijms15034158
22. Backhed 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;104:979-984.
doi:10.1073/pnas.0605374104
23. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473:174-180.
doi:10.1038/nature09944
24. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature.* 2013;498:99-103.
doi:10.1038/nature12198
25. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:14691-14696.
doi:10.1073/pnas.1005963107
26. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472:57-63.
doi:10.1038/nature09922
27. Zimmer J, Lange B, Frick J, Sauer H, Zimmermann K, Schwartz A et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr.* 2011;66:53-60.
doi:10.1038/ejcn.2011.141
28. Liszt K, Zwieler J, Handschur M, Hippe B, Thaler R, Haslberger AG. Characterization of bacteria, clostridia and bacteroides in faeces of vegetarians using qPCR and PCR-DGGE fingerprinting. *Ann Nutr Metab.* 2009;54:253-257.
doi:10.1159/000229505
29. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334:105-108.
doi:10.1126/science.1208344
30. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J.* 2011;5:220-230.
doi:10.1038/ismej.2010.118
31. Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr.* 2000;71(6 Suppl):1682S-7S;discussion 1688S-90S.
doi:10.1007/978-3-642-56623-3_9
32. Cani PD, Neyrinck AM, Malon N, Delzenne NM. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like peptide 1. *Obes Res.* 2005;13(6):1000-1007.
doi:10.1038/oby.2005.117
33. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia.* 2007;50:2374-2383.
doi:10.1007/s00125-007-0791-0
34. Rault-Nania M, Gueux E, Demougeot C et al. Inulin attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Br J Nutr.* 2006;96:840-844.
doi:10.1017/BJN20061913
35. Parnell JA, Reimer RA. Prebiotic fiber modulation of the gut microbiota improves risk factors for obesity and the metabolic syndrome. *Gut Microbes.* 2012;3(1):29-34.
doi:10.4161/gmic.19246
36. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des.* 2009;15:1546-1558.
doi:10.2174/138161209788168164
37. Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho-Filho MA, Saad MJ. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(2):139-144.
doi:10.1590/S0004-27302009000200004
38. Lee HY, Park JH, Seok SH et al. Human originated bacteria, Lactobacillus rhamnosus PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1761(7):736-744.
doi:10.1590/s0004-27302009000200004

39. Lee SJ, Bose S, Seo JG, Chung WS, Lim CY, Kim H. The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: A randomized double-blind controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2014;33(6):973-81. doi:10.1016/j.clnu.2013.12.006
40. Ардатская М.Д. *Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения*. Под ред. Ардатской М.Д. М.: Форте принт; 2014.
41. Di Baise JK, Zhang H, Crowell MD et al. Gut microbiota and its relationship with obesity. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):460-469. doi:10.4065/83.4.460
42. Weingarden Alexa. Mechanisms of Fecal Microbiota Transplantation and Development of Novel Therapies for Clostridium difficile Infection. Retrieved from the University of Minnesota Digital Conservancy. 2015. doi:http://hdl.handle.net/11299/175365
43. Song Y, Garg S, Girotra M, Maddox C, von Rosenvinge EC et al. Microbiota Dynamics in Patients Treated with Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e81330. doi:10.1371/journal.pone.0081330
44. Dutta SK, Girotra M, Garg S, Dutta A, Rosenvinge EC, Maddox C, Song Y, Bartlett JG, Vinayek R, Fricke WF. Efficacy of Combined Jejunal and Colonic Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1572-1576. doi:10.1016/j.cgh.2013.12.032

Поступила 08.06.2016