

УДК: 616-0156.52;616.34;616.48/45
DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-120-130

ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

К. А. АЙТБАЕВ¹, И. Т. МУРКАМИЛОВ²

*¹НИИ молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии
Минздрава Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика*

*²Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева Минздрава Кыргызской
Республики, Бишкек, Кыргызская Республика*

В обзоре представлены данные, характеризующие современное состояние знаний о связи между кишечной микробиотой, ожирением и метаболическим синдромом. Обсуждается патофизиологическая роль кишечной микробиоты в развитии ожирения и метаболического синдрома. Рассматриваются потенциальные возможности альтернативной терапии для контроля потребления энергии и снижения распространённости ожирения и метаболического синдрома.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, кишечная микробиота, субклиническое воспаление, транслокация фекальной микробиоты, пробиотики, пребиотики.

OBESITY AND METABOLIC SYNDROME: PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF GUT MICROBIOTA AND POTENTIAL OF THE ALTERNATIVE THERAPY

K. A. AITBAEV¹, I. T. MURKAMILOV²

*¹ Research Institute of Molecular Biology and Medicine under the National Center of Cardiology and
Therapy of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic*

*²I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic,
Bishkek, Kyrgyz Republic*

The review presents data describing the current state of knowledge about the link between gut microbiota, obesity and metabolic syndrome. Pathophysiological role of gut microbiota in the development of obesity and metabolic syndrome is discussed. Potential of alternative therapy in controlling energy consumption and reducing the prevalence of obesity and metabolic syndrome is considered.

Key words: obesity, metabolic syndrome, gut microbiota, low-grade inflammation, fecal microbiota transplantation, probiotics, prebiotics.

Введение

В последние два десятилетия распространённость ожирения растёт в мире угрожающими темпами. Например, в США ожирением страдает более чем 1/3 взрослого населения страны, а затраты на борьбу с ожирением и связанными с ним заболеваниями составили в 2008 году 147 млрд американских долларов [1]. Ожирение характеризуется избытком жировой ткани и развивается тогда, когда возникает дисбаланс между

потреблением и расходом энергии [2]. Ожирение обычно ассоциируется с развитием ряда хронических осложнений, таких как высокий уровень глюкозы в крови натощак, повышенный уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и высокое артериальное давление [3]. Лицам, у которых имеется, по крайней мере, три из этих перечисленных критериев, можно поставить клинический диагноз метаболического синдрома (МС) [3]. И, тем не менее, роль в развитии МС у этих перечис-

ленных компонентов не равнозначна – ключевое значение всё же имеет избыток жировой ткани [4]. МС, в свою очередь, увеличивает риск развития таких метаболических заболеваний как сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания.

Накопленные в последние годы результаты научных исследований свидетельствуют, что ключевую роль в патогенезе ожирения и МС играет кишечная микробиота (КМ), которая участвует в регуляции обмена веществ хозяина через симбиотические взаимодействия с ним. В то же время, изменение микробной экосистемы кишечника, по данным исследований, способствует существенным метаболическим и иммунным нарушениям у животных и человека. В данном обзоре мы рассмотрим патофизиологическую роль КМ в развитии ожирения и МС, а также обсудим возможность использования для их терапии альтернативных подходов, направленных на нормализацию конфигурации микробной экосистемы кишечника.

Кишечная микробиота и здоровье человека

Кишечник человека содержит в себе более 100 триллионов микробных клеток, которые в совокупности обозначаются как «кишечная микробиота». Процесс колонизации этими микробами начинается внутриутробно, через передачу микробов от матери к плоду. Колонизация кишечника человека продолжается после рождения и модулируется различными факторами, включающими, в том числе, гестационный возраст, способ рождения (естественным образом или через кесарево сечение) и питания (грудное вскармливание или искусственное), гигиену и воздействие антибиотиков. Окружающая среда и диета в течение первых 3 лет жизни имеют решающее значение для приобретения взрослого типа микробиоты и формирования симбиоза «микробиота-хозяин», который существенно влияет на развитие иммунной и нервной систем. Хотя микробиота по своему составу весьма разнообразна, и в кишечнике, например, обитают представители примерно 70 типов бактерий, тем не менее, основная масса их представлена двумя типами: *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [5]. По мнению некоторых авторов, КМ оказывает глубокое влияние на состояние здоровья человека, так как обладает метаболической активностью, которая

эквивалентна виртуальному органу [6]. КМ участвует в выполнении ряда важных функций у человека, в том числе таких, как переваривание неперевариваемых компонентов пищи, развитие и стимуляция иммунной системы и желудочно-кишечного тракта хозяина, продукция фармакологически активных сигнальных молекул и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), синтез витаминов (биотин, фолат), влияние на моторику кишечника, кишечно-печёночный круговорот жирных кислот и метаболизм холестерина [7,8].

Частичные переходные изменения в кишечной экосистеме происходят в течение всей жизни и в некоторых случаях могут привести к нарушению микробного симбиоза с хозяином [9]. Благодаря существенной роли кишечной экосистемы в поддержании нормальной физиологии хозяина, её изменение может вызвать широкий спектр физиологических расстройств, в том числе субклиническое системное воспаление, нарушение обмена веществ, накопление избытка липидов и потерю чувствительности к инсулину, что увеличивает риск развития метаболических заболеваний.

Связь между нарушенным действием инсулина, системным субклиническим воспалением и ожирением

У здоровых людей инсулин способствует поглощению глюкозы в периферических органах, а секреция этого гормона активируется повышением постпрандиальной концентрации глюкозы в плазме. Инсулин позволяет использовать внеклеточную глюкозу в организме, что приводит к увеличению гликолиза и дыхания, но в то же время он даёт возможность и запастись глюкозу и липиды путём стимуляции гликогенеза и липогенеза. Инсулин также уменьшает деградацию и рециркуляцию углеводов и липидов путём ингибирования глюконеогенеза и липолиза [10,11]. Нарушенное действие инсулина в периферических органах приводит к потере чувствительности к инсулину, которая также называется резистентностью к инсулину. Потеря чувствительности к инсулину вызывает гипергликемию натощак и увеличивает печёночный синтез липидов, дислипидемию, гипертензию и накопление жира в жировых тканях. Таким образом, резистентность к инсулину является важным фактором, который инициирует развитие некоторых признаков, ха-

раактерных для метаболического синдрома. Кроме того, длительная резистентность к инсулину приводит к постоянно повышенным уровням системной концентрации глюкозы, что является основной движущей силой развития диабета 2 типа.

Нарушения обмена веществ, характерные для метаболического синдрома (гипергликемия, гипертриглицеридемия, дислипидемия, артериальная гипертензия) связаны также с активацией иммунной системы [12]. Чрезмерное потребление калорий, повышенное накопление жира и липотоксичность активируют выработку эффекторных молекул (цитокинов) и клеток, которые, в первую очередь, включены в реакции врождённого иммунитета [13,14]. Всё это в совокупности способствует развитию системного хронического воспалительного состояния, вызывает рекрутинг и активацию многих зрелых клеток иммунной системы (в том числе тучных клеток, макрофагов и дендритных клеток) в метаболических тканях и особенно – в жировой ткани, а также индуцирует рекрутинг и активацию других клеток, таких как адипоциты, которые изменяют тканевую среду и усиливают воспалительный процесс [15,16]. Cai и его коллеги [14] показали, что активация эффекторных молекул воспаления способствует десенсибилизации инсулиновых сигнальных путей.

Роль кишечной микробиоты в развитии ожирения КМ повышает эффективность извлечения энергии из пищи

Совокупность накопленных данных свидетельствует, что микрофлора кишечника повышает эффективность извлечения энергии из пищи и тем самым увеличивает жировые запасы хозяина. Так, экспериментальные исследования показали, что стерильные мыши имеют на 40% меньше общего жира в организме, чем их обычные сородичи, хотя и потребляют на 29% больше калорий [17]. Свободные от бактерий мыши не только набирают меньше веса, чем обычные мыши, но и устойчивы к диете, способствующей нарушению толерантности к глюкозе и развитию резистентности к инсулину [18]. Кроме того, Vached et al. [19] продемонстрировали, что пересадка кишечной микробиоты от обычных мышей их стерильным собратьям вызывало у

последних 60%-ное увеличение жировой массы тела и инсулиновую резистентность в течение 2-х недель несмотря на снижение потребления корма на 29% и повышенную двигательную активность на 27% по сравнению с контрольными протобионтными мышами. В последующем было показано, что трансплантация микробиоты из кишечника генетически предрасположенных к ожирению (ож/ож) мышей в кишечник их стерильных собратьев приводила и к переносу фенотипа ожирения [17]. Эти данные дают основание полагать, что кишечная микробиота может быть одним из главных факторов, способствующих развитию ожирения.

Потенциальные механизмы, посредством которых КМ повышает эффективность извлечения энергии из пищи

Исследования, выполненные на стерильных и обычных мышах, позволили предположить несколько механизмов, посредством которых КМ способствует формированию положительного энергетического баланса хозяина.

Известно, что полисахариды не перевариваются в проксимальном отделе кишечника человека и грызунов, а, продвигаясь в дистальный отдел кишечника, превращаются с помощью КМ в усваиваемые соединения, такие как сахара или КЦЖК. Эти дополнительные энергетические субстраты используются как колоноцитами, так и хозяином [20]. Роль кишечных бактерий в продукции КЦЖК чётко продемонстрирована в наблюдениях, где стерильные крысы и мыши характеризовались весьма низкими уровнями кишечных КЦЖК с сопутствующим повышением непереваренных углеводов в фекальных выделениях [21]. Другой путь повышения извлечения калорий из рациона – это стимулирование кишечной флорой развития эпителия кишечника хозяина за счёт увеличения плотности мелких капилляров кишечных ворсинок [22].

С производством КЦЖК связан ещё один механизм, посредством которого КМ увеличивает поступление калорий в организм хозяина. Так, КЦЖК являются лигандами для рецепторов, сопряжённых с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCR) таких как GPR41, GPR43 и GPR109A, которые экспрессированы в нейроэндокринных клетках кишечника. Эти специализированные клетки имеют важные эндокринные

функции в кишечнике или поджелудочной железе. При продукции КЦЖК, GPCR стимулируют пептид YY, что замедляет моторику кишечника и тем самым облегчается усвоение питательных веществ. Samuel et al. [23] показали, что GPR41-дефицитные мыши имеют больше мышечной массы и меньше жира, чем их сородичи дикого типа.

Изменённая кишечная флора формирует фенотип ожирения у хозяина и с помощью других механизмов. Один из них связан с подавлением кишечной флорой экспрессии индуцируемого голоданием адипозного фактора (FIAF), который ингибирует липопротеинлипазу в жировой ткани. В результате активируется расщепление триацилглицерин-содержащих липопротеинов на свободные жирные кислоты и последующее отложение триглицеридов в жировой ткани [19]. Кроме того, КМ подавляет высвобождение аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК), экспрессированной, главным образом, в скелетных мышцах, головном мозге и печени в ответ на метаболический стресс (например, гипоксия, физические упражнения). АМРК-ингибция, вызванная кишечными бактериями, приводит, с одной стороны, к торможению митохондриального окисления жирных кислот, кетогенеза, поглощения глюкозы и секреции инсулина, а с другой – к повышению липогенеза, синтеза холестерина и триглицеридов [23].

Второй механизм, установленный совсем недавно, заключается в том, что усиленное производство ацетата посредством изменённой КМ приводит к активации парасимпатической нервной системы, которая, в свою очередь, способствует увеличению стимулируемой глюкозой секреции инсулина, повышенной секреции грелина, гиперфагии и ожирению [24].

Дисбиоз кишечника как главный фактор, определяющий развитие ожирения и МС

Совокупность перечисленных выше данных, безусловно, является лишь частью доказательной базы, которая косвенно свидетельствует о том, что КМ может играть ключевую роль в развитии ожирения. Для подтверждения данной гипотезы необходимо, как минимум, привести ещё доказательства того, что у пациентов с ожирением имеется дисбаланс КМ, т.е. количественные или качественные нарушения в составе КМ, которые и определяют широкий спектр наблюдаемых при ожирении физиологических расстройств.

В этой связи следует отметить, что исследования в данном направлении, выполненные как на животных моделях, так и на людях, чётко продемонстрировали не только факт наличия сдвигов в составе КМ при ожирении, но и показали, что именно изменения в экологии кишечной микрофлоры являются причиной развития ожирения, а не наоборот.

Так, сравнение состава КМ у тощих мышей и мышей с ожирением (лептин-дефицитных ож/ож мышей, у которых ожирение вызывалось дефицитом лептина, гормона, контролирующего чувство насыщения) показало различия в численности Bacteroidetes и Firmicutes. В частности, отношение Firmicutes/Bacteroidetes, положительно коррелировало с фенотипом ожирения и не зависело от диеты [25]. Turnbaugh et al. [17], сравнив кишечную флору тощих мышей и их сородичей с диетиндуцированным ожирением, также обнаружили у последних увеличение числа Firmicutes, что было связано с диетой, вызывающей ожирение. Однако эти композиционные изменения состава микробиоты полностью восстанавливались после возвращения к нормальной диете. Данное наблюдение дало основание полагать, что диета является основным способствующим фактором изменений микрофлоры кишечника, ассоциированных с ожирением. Приведенные факты были подтверждены впоследствии исследованиями Murphy et al. [26], которые определили увеличение отношения Firmicutes/Bacteroidetes у ож/ож мышей и у мышей, вскармливаемых диетой с высоким содержанием жиров по сравнению с их тощими собратьями. Последняя точка в установлении причинно-следственной связи между кишечной флорой и ожирением была поставлена в недавнем исследовании Ridaura et al. [27]. Осуществив трансплантацию образцов фекалий от дискордантных по ожирению близнецов отдельным группам стерильных мышей, они обнаружили, что мыши, которым пересадили фекальную микробиоту от одного из близнецов с фенотипом ожирения, имели значительно большее увеличение массы тела и количество жировой ткани, чем мыши, колонизированные фекальной микробиотой от другого близнеца с тощим фенотипом.

Исследования на людях также указывают на сдвиги в составе кишечной микробной экосистемы у лиц с ожирением. Так, Turnbaugh et al. [17]

наблюдали различия в микрофлоре дистальной части кишечника у лиц с ожирением по сравнению с худыми индивидами и относительное обилие Bacteroidetes, когда люди теряли вес, находясь на низкокалорийной диете с ограничением либо жиров, либо углеводов. Сниженное Bacteroidetes/Firmicutes отношение, найденное у людей, страдающих ожирением, приводит, как полагают, к более эффективному гидролизу неперевариваемых полисахаридов в просвете кишечника, что может способствовать более значительному, чем у худых особей, извлечению калорий и жира из пищи [19].

В целом эти результаты показывают, что именно сдвиги в составе микрофлоры кишечника, обусловленные характером питания, вызывают развитие ожирения, а не ожирение способствует сдвигам в микробной экосистеме кишечника.

Хроническое субклиническое воспаление (ХСВ): влияние метаболитов дисбиотической и нормобиотической микрофлоры. Влияние метаболитов дисбиотической микрофлоры.

Одним из признаков ожирения и связанной с ожирением патологии является возникновение ХСВ [28], вызванное резким возрастанием в циркуляции уровня липополисахаридов (ЛПС), называемых также эндотоксинами. В норме концентрация ЛПС в циркулирующей крови очень низка и колеблется от 1 до 200 пг/мл [29]. У лиц с ожирением или нарушением толерантности к углеводам уровень циркулирующих эндотоксинов возрастает на 20%, а у больных сахарным диабетом – на 125% по сравнению со здоровыми стройными индивидами [30]. Повышение уровня ЛПС связано с потреблением высокожировой диеты, так как показано, что: 1) жир вызывает гибель грамотрицательных микроорганизмов, способствуя повышенной продукции ЛПС в кишечнике [31]; 2) в ответ на приём пищи с высоким содержанием жира уровень ЛПС в крови возрастает в 2-3 раза [29]. У лиц с ожирением концентрация ЛПС достигает высоких значений, приводя к развитию состояния, называемого метаболической эндотоксемией [32].

ЛПС являются производными наружной клеточной мембраны грамотрицательных бактерий, которые, по предположениям, инициируют процессы, связанные с воспалением, способствуя началу развития ожирения и резистентности к инсулину [32]. При гибели грамотрицательных бактерий ЛПС, являющиеся компонентами их мем-

браны, абсорбируются из кишечника в общую циркуляцию. Возможны два механизма абсорбции: 1) транспорт с помощью хиломикронов; 2) фильтрация через негерметичные межклеточные стыки в эпителиальной выстилке кишечника.

После попадания в системный кровоток, ЛПС инфильтрируют ткани, такие как печень или жировая ткань, вызывая реакции врождённого иммунного ответа [32]. В частности, ЛПС связываются с плазматическим белком (LBP), который активирует белок-рецептор CD14, находящийся в плазматической мембране макрофагов [33]. Генерированный таким образом комплекс связывается с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) на поверхности макрофагов, который вызывает трансдукцию сигналов, активирующих экспрессию таких воспалительных эффекторных молекул как ядерный фактор κB (NF- κB) и активатор протеина 1 (AP-1) [34].

ЛПС регулируют также NOD-подобные рецепторы, присутствующие в макрофагах и дендритные клетки, которые кооперируясь с TLR, индуцируют активность транскрипционного фактора NF- κB . Кроме того, ЛПС участвуют в рекрутировании других эффекторных молекул, таких как нуклеотид-связывающий домен, богатый лейцин-содержащими повторами белок, цитозольный адаптерный белок ASC и каспаза-1. Эти молекулы являются компонентами инфламасомы – белкового олигомера, активирующего врождённую иммунную систему [35].

Было предложено несколько механизмов, связывающих ожирение и метаболическую эндотоксемию. Первый – потребление диеты с высоким содержанием жиров изменяет кишечную флору (жир вызывает гибель грамотрицательных микроорганизмов), что приводит к повышению проницаемости кишечника и системного уровня бактериальных продуктов, в частности ЛПС [32]. Второй механизм – избыточное потребление жиров вызывает увеличение количества хиломикронов в кишечнике в постпрандиальный (после еды) период, что способствует повышению ЛПС-инфильтрации в кровоток [36]. Нарушенный метаболизм липопротеинов у больных сахарным диабетом 2 типа, как было установлено, уменьшает ЛПС-катаболизм и может увеличить эндотоксемию, связанную с воспалением [37].

О важности метаболической эндотоксемии в патофизиологии развития резистентности к

инсулину и ожирения свидетельствуют также данные Shiet et al. [38], в которых установлено, что мыши, лишённые TLR4, защищены от резистентности к инсулину, индуцированной диетой с высоким содержанием жиров. Результаты другого исследования показали, что введение ЛПС генетически идентичным мышам-самцам в течение 4-х недель индуцирует у них увеличение веса, сопоставимое с увеличением веса, которое наблюдается у мышей, потребляющих диету с высоким содержанием жиров [32]. Кроме того, иммуноглобулин СД14-нокаутированные ож/ож мыши, которые не обладают способностью вызывать ЛПС-опосредованные активации воспалительных путей, были устойчивы к увеличению веса и не теряли инсулиновую гиперчувствительность, несмотря на вскармливание той же диетой, которая использовалась и у лептин-дефицитных об/об мышей [39].

Высокие уровни циркулирующего эндотоксина коррелировали также с повышенными концентрациями TNF-альфа и IL-6 в адипоцитах [40], а высокожировая или высокоуглеводная диета активировала экспрессию TLR4, NF- κ B и супрессор цитокина (SOC) 3, которые также являются факторами, участвующими в регуляции метаболических путей секреции инсулина [40]. В совокупности эти результаты свидетельствуют о важной роли ЛПС-воспалительных путей в развитии ожирения и связанных с ожирением патологий.

Влияние метаболитов нормобиотической микрофлоры. Другие метаболиты микробного происхождения, полученные, например, из ароматических аминокислот (тирозин, триптофан и фенилаланин), напротив, позитивно влияют на иммунитет хозяина. Так, индол был идентифицирован как один из основных микробных метаболитов [41], полученных из триптофана под действием бактериальной триптофаназы [42]. При поглощении, индол может быть сульфатирован в печени с образованием 3-индоксилсульфата, или может подвергаться дальнейшему метаболизму бактериями, что приводит к производству целого ряда родственных соединений, в том числе индол-3-пирувата, индол-3-лактата и индол-3-ацетата [43]. Эти метаболиты взаимодействуют с процессами, связанными с воспалением в организме человека [44]. В частности, 3-индоксилсульфат активирует арилуглеводородный рецептор (AHR), регулируя транскрипцию ИЛ-6

и нескольких ферментов из P450 суперсемейного комплекса (например, CYP1A1, CYP1A2 и CYP2S1) [45], а индол-3-пропионат активирует прегнан X рецептор (PXR), в результате чего улучшается функция кишечного барьера [44]. Уменьшая проницаемость кишечного барьера, индол-3-пропионат ограничивает транслокацию антигенов и патогенов, а также ЛПС-инфильтрацию в кровотоки и, следовательно, способствует уменьшению метаболической эндотоксемии и воспаления у хозяина [46].

Таким образом, дисбиотическая и нормобиотическая микрофлора диаметрально противоположно влияют на метаболизм хозяина, направляя его вектор либо в сторону развития широкого спектра физиологических расстройств (ЛПС-инфильтрация, повышение извлечения калорий из рациона, накопление жира, изменение действия инсулина), либо в сторону, защищающую от их развития (укрепление кишечного барьера, ограничение транслокации антигенов и патогенов в циркуляцию, уменьшение метаболической эндотоксемии и воспаления).

Терапевтический потенциал манипулирования кишечной микробиотой в целях терапии и профилактики ожирения и МС

Оздоровление дисбиотической кишечной микрофлоры представляет перспективный терапевтический подход для контроля потребления энергии и, тем самым, снижения распространённости ожирения и метаболического синдрома. С этой целью могут быть использованы различные средства, в том числе и такие, наиболее изученные, как трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), пробиотики и пребиотики.

Ранее было показано, что ТФМ является эффективным способом для восстановления нарушенного состава кишечной микробной экосистемы после лечения антибиотиками или в борьбе с кишечной инфекцией *Clostridium difficile* и может быть использована для терапии воспалительных заболеваний кишечника [47]. Использование ТФМ при метаболическом синдроме также дало хорошие результаты. Так, девять мужчин с метаболическим синдромом, которые подверглись ТФМ от здоровых худых индивидов, имели notably более низкие уровни триглицеридов и более выраженную печёночную и периферическую чувствительность к инсулину после трансплан-

талии, чем девять человек, получивших ТФМ из собственного стула [48].

Применение пробиотиков и пребиотиков для улучшения взаимодействия между кишечными микроорганизмами и обменом веществ хозяина при ожирении и других метаболических заболеваниях широко исследовано [49].

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при использовании в качестве пищевых добавок благотворно влияют на организм хозяина путём улучшения кишечного микробного баланса и изменения состава кишечной микрофлоры [50]. Было показано, что конкретные виды бактерий, такие как *Bifidobacterium SPP.*, улучшают гомеостаз глюкозы, снижают вес и жировую массу, а также восстанавливают глюкозо-опосредованную секрецию инсулина у мышей, вскармливаемых диетой с высоким содержанием жиров [50].

Пребиотики являются пищевыми ингредиентами, которые благотворно влияют на хозяина, выборочно стимулируя рост и/или активность одного или ограниченного числа бактерий, присутствующих в толстой кишке. Пребиотики состоят из олигосахаридов или короткоцепочечных полисахаридов. Они встречаются в обычных пищевых продуктах, таких как овощи и цельные зёрна злаков, а также могут быть добавлены в йогурт. Наиболее известными пребиотиками являются фруктозил-олигосахариды (ФОС), в том числе инулин (с длинной цепью фруктозильных-олигосахаридов), галактозил-олигосахариды (ГОС) и другие олигосахариды, присутствующие в молоке, которые трансформированы микрофлорой кишечника в КЦЖК и одновременно способствуют размножению избранных симбионтных бактерий в толстой кишке [51]. Например, инулин стимулирует рост бифидобактерий и может уменьшить потребление калорий и жировую массу у животных [51]. Стимуляция пребиотиками роста бифидобактерий коррелирует с повышением толерантности к глюкозе, улучшением секреции инсулина, индуцированного глюкозой и нормализацией воспаления у грызунов [52]. ГОС также модулируют поглощение моносахаридов из кишечника путём изменения активности моносахаридных транспортёров хозяина, которые, в свою очередь, способствуют активации гликолитического пути [53]. Потребление пребиотиков было связано также со снижением уровня липидов в печени, почках и плазме кро-

ви у грызунов [54]. В частности, ГОС-добавки у здоровых мышей снижали уровень печёночных триглицеридов посредством подавления активности липогенных ферментов, синтазы жирных кислот, и микросомальных белков-переносчиков триглицеридов, которые участвуют в синтезе липопротеинов очень низкой плотности [51]. Таким образом, приём внутрь пребиотиков может снизить липогенную активность и увеличить липолитическую активность.

Благотворные эффекты пребиотиков и пробиотиков на противовоспалительные пути, прирост веса, и метаболизм глюкозы у грызунов были в значительной степени связаны с производством КЦЖК [20]. Эти молекулы взаимодействуют с GPCR (например, с GPR41 и GPR43) в иммунных клетках толстой кишки человека и способствуют экспрессии специфических хемокинов в кишечном эпителии [55]. КЦЖК подавляют NF- κ B и влияют на продукцию в лейкоцитах таких провоспалительных маркеров как IL-2 и IL-10 [56]. Другие исследования показали, что воздействие пробиотиков на кишечное здоровье и воспаление также опосредовано секрецией глюкагон-подобных белков (GLP-1 и GLP-2) в энтероэндокринных L-клетках [57]. Cani et al. [46] показали, что вскармливание ож/ож мышей высокоуглеводной диетой с добавлением олигофруктозы увеличивает представительство в КМ бифидо- и лактобактерий, уплотняет межклеточные стыки, в большей степени снижая проницаемость кишечника, системную эндотоксемию и воспаление, чем у ож/ож мышей, которых кормили только одной высокоуглеводной диетой. Эти физиологические изменения коррелировали с GLP-уровнями и исчезали, когда мышей лечили антагонистом GLP-2 [40]. В другом исследовании также указывается, что симбиотическое лечение *Bifidobacterium lactis* B420 в сочетании с полидекстрозой снижает обилие *Porphyromonadaceae* у мышей, вскармливаемых диетой с высоким содержанием жиров [58]. Эта биологически активная добавка, как полагают, ингибирует инфильтрацию клеток тонкого кишечника T-хелперами 17 (Th17), предотвращая метаболическое воспаление и развитие сахарного диабета 2-го типа.

Исследования по пробиотическим вмешательствам у человека выявили положительное влияние этих подходов на метаболизм глюкозы [59]. Например, в течение 6-недельного рандо-

мизированного плацебо-контролируемого исследования среди 60 здоровых с избыточным весом жителей Индии смесь пробиотика VSL#3 снижала системные уровни глюкозы и инсулина в крови [60]. Тем не менее, антижировая эффективность пребиотиков нуждается в получении дополнительных доказательств, так как результаты многих исследований на людях демонстрируют либо умеренное снижение веса, либо его отсутствие после пребиотических вмешательств [61].

Заключение

Таким образом, свидетельства о значительном вкладе микрофлоры кишечника в развитие ожирения и метаболических заболеваний растут из года в год. Особенно впечатляют результаты исследований по использованию моделей стерильных грызунов, которые позволили установить молекулярные основы взаимодействия между кишечными микробами и физиологией хозяина. Сдвиги в составе КМ у грызунов и человека при использовании диетических факторов, антибиотиков, пробиотиков или пребиотиков, ещё больше убедили нас в управляющей роли кишечной микрофлоры в развитии ожирения и метаболических заболеваний. Однако многие стороны взаимодействия между КМ и хозяином ещё остаются неизученными, а терапевтические подходы к оздоровлению КМ – до конца не разработанными. В этой связи необходимы дальнейшие исследования, которые позволят раскрыть недостающие звенья внутри метаболической оси, связывающей кишечные микробы с хозяином, а также оптимизировать терапевтические стратегии, направленные на оздоровление кишечной микробиоты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Overweight & Obesity. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention Available from: <http://www.cdc.gov/obesity/data/adult.htm>.
2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. January 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed 2 April 2016.
3. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059-1062. doi:10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
4. Despres J.P., Lemieux I., Bergeron J., Pibarot P., Mathieu P., Larose E. et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28:1039-1049. doi:10.1161/ATVBAHA.107.159228.
5. Ramezani A., Raj D.S. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 657-670.
6. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006; 312 (5778):1355-1359.
7. Steer T., Carpenter H., Tuohy K., Gibson G.R. Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro- and prebiotics. *Nutr. Res. Rev.* 2000; 13:229-254. doi: 10.1079/095442200108729089.
8. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006; 7:688-693.
9. Nazli A., Yang P.C., Jury J., Howe K., Watson J.L., Soderholm J.D. et al. Epithelia under metabolic stress perceive commensal bacteria as a threat. *Am. J. Pathol.* 2004; 164:947-957.
10. Perry R.J., Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2014; 510:84-91. doi:10.1038/nature13478.
11. Saltiel A.R., Kahn C.R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001; 414:799-806. doi:10.1038/414799a.
12. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29:415-445. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
13. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., 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.
14. Cai D., Yuan M., Frantz D.F., Melendez P.A., Hansen L., Lee J. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med.* 2005; 11:183-190. doi:10.1038/nm1166.
15. Sell H., Habich C., Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8:709-716. doi:10.1038/nrendo.2012.114.
16. Lumeng C.N., Saltiel A.R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.*

2011;121:2111–2117. doi:10.1172/JCI57132.

17. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444:1027-1031. doi:10.1038/nature05414.

18. Piya M.K., McTernan P.G., Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J. Endocrinol*. 2013; 216:11-15. doi:10.1530/JOE-12-0498.

19. Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A. et al. The gut microbiota as an environmental factor regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101:15718-15723. doi:10.1073/pnas.0407076101.

20. Gibson G.R., Probert H.M., Loo J.V., Rastall R.A., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr. Res. Rev.* 2004; 17:259-275. doi:10.1079/NRR200479.

21. Tremaroli V., Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012; 489: 242-249. doi: 10.1038/nature11552.

22. Musso G., Gambino R., Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu. Rev. Med.* 2011; 62:361-380. doi:10.1146/annurev-med-012510-175505.

23. Samuel B.S., Shaito A., Motoike T., Rey F.E., Backhed F., Manchester J.K. et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein coupled receptor, GPR41. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008; 105:16767-16772. doi:10.1073/pnas.0808567105.

24. Perry R.J., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L. et al. Acetate mediate a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016; 534:213-217. doi: 10.1038/nature18309.

25. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005; 102:11070-11075. doi:10.1073/pnas.0504978102.

26. Murphy E.F., Cotter P.D., Healy S., Marques T.M., O'Sullivan O., Fouhy F. et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut*. 2010; 59:1635-1642. doi:10.1136/gut.2010.215665.

27. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J., Duncan A.E., Kau A.L. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013; 341:1241214. doi:10.1126/science.1241214.

28. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29:415-445. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101322.

29. Erridge C., Attina T., Spickett C.M., Webb D.J. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86:1286-1292.

30. Harte A.L., Varma M.C., Tripathi G., McGee K.C., Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S. et al. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2012; 35:375-382. doi:10.2337/dc11-1593.

31. Neal M.D., Leaphart C., Levy R., Prince J., Billiar T.R., Watkins S. et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *J. Immunol.* 2006; 176: 3070-3079.

32. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56:1761-1762. doi:10.2337/db06-1491.

33. Neal M.D., Leafart C., Levy R., Prince J., Billiar T.R., Watkins S. et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *J. Immunol.* 2006; 176:3070-3079.

34. Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Carvalho F.A., Cullender T.C., Mwangi S., Srinivasan S. et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010; 328:228-231. doi:10.1126/science.1179721.

35. Tanty J.F., Ceppo F., Jager J., Berthou F. Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2012; 3:181. doi:10.3389/fendo.2012.00181.

36. Ghoshal S., Witta J., Zhong J., de Villiers W., Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J. Lip. Res.* 2009; 50:90-97. doi:10.1194/jlr.M800156-JLR200.

37. Verges B., Duvillard L., Lagrost L., Vachoux C., Garret C., Bouyer K. et al. Changes in lipoprotein kinetics associated with type 2 diabetes

affect the distribution of lipopolysaccharides among lipoproteins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99:E1245-E1253. doi:10.1210/jc.2013-3463.

38. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K., Tzamelis I., Yin H., Flier J.S. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006; 116:3015-3025. doi:10.1172/JCI28898.

39. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A.M., Delzenne N.M. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57:1470-1481. doi:10.2337/db07-1403.

40. Ghanim H., Abuaysheh S., Sia C.L., Korzeniewski K., Chaudhuri A., Fernandez-Real J.M. et al. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance. *Diabetes Care*. 2009; 32:2281-2287. doi:10.2337/dc09-0979.

41. Russel W.R., Hoyles L., Flint H.J., Dumas M.E. Colonic bacterial metabolites and human health. *Curr. Opin. Microbiol.* 2013; 16:246-254. doi:10.1016/j.mib.2013.07.002.

42. DeMoss R.D., Moser K. Tryptophanase in diverse bacterial species. *J. Bacteriol.* 1969; 98:167-171.

43. Russel W.R., Duncan S.H., Scobbie L., Duncan G., Cantlay L., Calder A.G. et al. Major phenylpropanoid-derived metabolites in the human gut can arise from microbial fermentation of protein. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013; 57:523-535. doi:10.1002/mnfr.201200594.

44. Venkatesh M., Mukherjee S., Wang H., Li H., Sun K., Benechet A.P. et al. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity*. 2014; 41:296-310. doi:10.1016/j.immuni.2014.06.014.

45. Ramadoss P., Marcus C., Perdew G.H. Role of the aryl hydrocarbon receptor in drug metabolism. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2005; 1: 9-21. doi:10.1517/17425255.1.1.9.

46. Cani P.D., Osto M., Geurts L., Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes.* 2012; 3:279-288. doi:10.4161/gmic.19625.

47. Colman R.J., Rubin D.T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel

disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Crohns. Colitis.* 2014; 8:1569-1581. doi:10.1016/j.crohns.2014.08.006.

48. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojarvi J., Kootte R.S., Bartelsman J.F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012; 143: 913-916. doi:10.1053/j.gastro.2012.06.031.

49. Kobylak N., Conte C., Cammarota G., Haley A.P., Styriak I., Gaspar L. et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr. Metab. (Lond).* 2016; 13:14. doi:10.1186/s12986-016-0067-0.

50. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 11:506-514. doi:10.1038/nrgastro.2014.66.

51. Delzenne N.M., Kok N. Effects of fructans-type prebiotics on lipid metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73 (2 Suppl):456S-458S.

52. Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F., Knauf C., Burcelin R.G., Tuohy K.M. 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.

53. van Hoffen E., Ruiter B., Faber J., M'Rabet L., Knol E.F., Stahl B. et al. A specific mixture of short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy. *Allergy.* 2009; 64:484-487. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01765.x.

54. Cani P.D., Knauf C., Iglesias M.A., Drucker D.J., Delzenne N.M., Burcelin R. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes.* 2006; 55: 1484-1490.

55. Tazoe H., Otomo Y., Karaki S., Kato I., Fukami Y., Terasaki M. et al. Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon. *Biomed. Res.* 2009; 30:149-156.

56. Zhou J., Hegsted M., McCutcheon K.L., Keenan M.J., Xi X., Raggio A.M. et al. Peptide YY and proglucagon mRNA expression patterns and regulation in the gut. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14: 683-689. doi:10.1038/oby.2006.77.

57. Delzenne N.M., Cani P.D., Neyrinck A.M. Modulation of glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data. *J. Nutr.* 2007; 137(11 Suppl): 2547S–2551S.

58. Garidou L., Pomie C., Klopp P., Waget A., Charpentier J., Aloulou M. et al. The gut microbiota regulates intestinal CD4 T cells expressing ROR gamma and controls metabolic disease. *Cell Metab.* 2015; 22: 100–112. doi:10.1016/j.cmet.2015.06.001.

59. Ivey K.L., Hodgson J.M., Kerr D.A., Lewis J.R., Thompson P.L., Prince R.L. The effects of probiotic bacteria on glycaemic control in overweight men and women: a randomised controlled trial. *Eur J. Clin. Nutr.* 2014; 68:447–452. doi:10.1038/ejcn.2013.294.

60. Rajkumar H., Mahmood N., Kumar M., Varikuti S.R., Challa H.R., Myakala S.P. Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 348959. doi:10.1155/2014/348959.

61. Sanchez M., Darimont C., Drapeau V., Emady-Azar S., Lepage M., Rezzonico E. et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br. J. Nutr.* 2014; 111: 1507–1519. doi:10.1017/S0007114513003875.

Статья поступила 04.08.2016

Для корреспонденции:

Муркамилов Илхом Торбекович

Адрес: 720040, г. Бишкек, ул. Тоголок-Молдо, 3.

Тел. +9(9655)7221983,

E-mail: murkamilov.i@mail.ru

For correspondence:

Murkamilov Ilkhom

Address: 3, Togolok-Moldo st., Bishkek

720040, Kyrgyz Republic.

Тел. +9(9655)7221983,

E-mail: murkamilov.i@mail.ru