

Микробный пейзаж кишечника и метаболический синдром — что общего?

Е. Ю. Плотникова

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

Ключевые слова: кишечная микрофлора, метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, пробиотики

Микробы кишечника могут манипулировать пищевым поведением хозяина. J. Alcock и соавт. [4] указывают, что микробы могут серьезно влиять на формирование пищевого поведения через ось микробиом — кишка — мозг. Микробы производят разнообразные нейрохимические продукты — точные аналоги гормонов млекопитающих, которые участвуют в настроении и поведении [29, 44, 56]. Более 50% допамина и подавляющее большинство серотонина в организме имеют «кишечный» источник [40, 73]. Гормоны, регулирующие аппетит — еще одно потенциальное средство кишечной микрофлоры для манипуляции пищевым поведением млекопитающих, в том числе человека. Эволюционный конфликт между кишечным микробиомом и хозяином, возможно, стал важным фактором в эпидемии ожирения.

В 1947 г. J. Vague впервые предложил оценивать фенотип андроида ожирения, как общий признак метаболических нарушений, связанных с сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями [84]. Много лет спустя международные организации и группы экспертов [1, 3] определили основные компоненты метаболических расстройств, которые обычно связаны с ожирением, и назвали их метаболическим синдромом. Хотя эти симптомы отличаются с точки зрения количества и типа критериев, определение метаболического синдрома включает ожирение, нарушения гомеостаза глюкозы (например, сахарный диабет 2-го типа, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность), нарушения липидного гомеостаза и высокий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Заболевания, связанные с ожирением, такие как атеросклероз, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени и некоторые виды рака являются ведущими причинами предотвратимой смерти во всем мире. Все больше накапливается доказательств участия кишечной микробиоты в формировании этой серьезной патологии. Функция микробиоты важна так же, как и функция метаболических

«органов», которые влияют на энергетический гомеостаз и контролируют массу тела. Более того, изменения кишечного микробиотического пейзажа приводят к повышенной кишечной проницаемости, эндотоксемии, что играет определенную роль в развитии хронического воспаления в организме хозяина, способствуя развитию ожирения и связанных с ним хронических болезней обмена веществ, например, неалкогольной жировой болезни печени. В результате мы находимся в разгаре смены парадигмы в нашем подходе в борьбе с эпидемией ожирения. В данной статье мы постараемся проиллюстрировать патофизиологию ожирения и метаболического синдрома, их связь с кишечным микробиомом и предложить варианты потенциального вмешательства для лечения.

Мы связаны с микробами в окружающей среде, и каждый человек имеет уникальный набор микроорганизмов (микрофлору) [6]. Наиболее изученные бактерии находятся в дистальной части ободочной кишки человека, где плотность микрофлоры достигает 10^{11} – 10^{12} КОЕ/г. Общее количество бактерий в кишечнике человека превышает количество соматических клеток в организме на порядок, биомасса микрофлоры кишечника может достигать 1,5 кг [33]. Таким образом, можно рассматривать кишечную флору как многоклеточный орган, аналогичный по размеру и метаболическим возможностям печени [57]. Кроме того, объединенные бактериальные геномы кишечника содержат в 100 раз больше генов, чем закодировано в геноме человека [49], и эти гены вносят существенный вклад в наши физиологические процессы, в том числе и метаболизм [72, 83].

Много лет считалось, что микрофлора кишечника младенца должна напоминать таковую матери, потому что большинство видов бактерий приобретаются в процессе родов [45]. Однако эта парадигма была поставлена под сомнение в результате недавних доказательств, полученных с помощью молекулярных методов, которые показали, что образцы детского кала напоминают фекалии своих родителей не более чем фекалии других взрослых [15]. Микробный пейзаж кишечника остается на удивление постоянным после преобразования во взрослый тип микрофлоры. Однако временные изменения могут произойти, и, как недавно показали R. E. Ley и соавт., диетические факторы могут привести к долгосрочным изменениям микробиома [52]. Эта общая стабильность определяется формированием кишечной иммунной системы посредством младенческой микробиоты, которая очень индивидуальна [59]. При этом микрофлора кишечника одного человека может заметно отличаться от

таковой другого; большее разнообразие проявляется также в слизистой (эпителиальной) оболочке кишечника [18]. Сравнительные исследования взрослых с разной степенью родства показали, что генотип хозяина важнее диеты, возраста и образа жизни при определении состава микрофлоры кишечника [32, 77].

Применение современных молекулярных методов исследования микробиома показало, что в желудочно-кишечном тракте человека преобладают анаэробные бактерии трех бактериальных отделов: грамположительные *Firmicutes* и *Actinobacteria* и грамотрицательные *Bacteroidetes*. *Firmicutes* является крупнейшим бактериальным отделом, включающим в себя более 200 родов, в том числе таких видов, как *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Bacillus* и *Clostridium*. Отделы *Bacteroidetes* (содержит более 20 родов бактерий) и *Actinobacteria* также принадлежат к доминирующей микрофлоре кишечника [31].

Увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* у пациентов с ожирением остается предметом дискуссий. Исследования с участием людей показали, что снижение количества *Bacteroidetes* (до 90%) и увеличение *Firmicutes* (до 20%) напрямую связано с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [12]. Снижение количества *Bifidobacterium* наблюдается у пациентов с избыточной массой тела, ожирением или сахарным диабетом 2-го типа [53]. Еще одним видом, численность которого сокращается при сахарном диабете 2-го типа, является *Faecalibacterium prausnitzii* [17]. Интересно, что уровень *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii* коррелирует с противовоспалительными эффектами [8]. Более того, последующие исследования показали, что состав микроорганизмов в детстве может предсказать формирование метаболического синдрома [19]. Авторы идентифицировали более высокий уровень золотистого стафилококка и более низкий уровень бифидобактерий в образцах фекалий детей, которые набирали избыточную массу тела. В недавнем исследовании A. Vriete и соавт. показали, что пересадка микрофлоры из кишечника худощавого здорового донора временно улучшает чувствительность к инсулину у лиц с метаболическим синдромом [82]. Эти исследования демонстрируют, что состав и функциональность микрофлоры кишечника изменяются при ожирении и диабете 2-го типа. Перед исследователями стоит следующий вопрос: связаны ли изменения микрофлоры кишечника с диетой или с патологией самого ожирения? Следует также отметить, что соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes* является очень несовершенным, потому что в него входят большие патогенные группы бактериальных таксонов, такие как *Clostridium botulinum* и *Listeria*, а также такие виды, как *Eubacterium rectale* и *Faecalibacterium prausnitzii*, которые, как известно, производят бутират, являясь полезными для хозяина. Поэтому необходимы более стандартизированные исследования, а также таксономически подробное описание измененного микробного статуса.

В 2005 г. F. Bäckhead и его коллеги исследовали роль кишечного микробиома у стерильных мышей [76] и установили, что его изменение на таковой мыши с генетически детерминированным ожирением

привело к увеличению накопления у животных жира на 60%, а также к развитию резистентности к инсулину в течение двух недель, по сравнению со стерильными мышами, у которых микробиом был неизменным. Впоследствии, в 2006 году P. J. Turnbaugh и соавт. подтвердили эти результаты и, кроме того, обнаружили, что этот признак может передаваться по наследству [5].

Состав и метаболические эффекты микробиоты играют важную роль в энергетической составляющей пищевого рациона. В 2011 г. R. Jumpertz и соавт. выявили роль микробиоты в регулировании усвоения питательных веществ путем пироксигенирования бактериальных генов в фекалиях у 12 худощавых и у 9 лиц, страдающих ожирением [25]. Исследователи установили, что изменение питательной ценности принятой пищи на фоне изменений микробиоты увеличивалось примерно на 150 ккал, т. е. микрофлора может играть существенную роль в регуляции усвоения питательных веществ. Этот феномен впоследствии был назван «бережливым генотипом хозяина».

Представляют интерес результаты исследования д-ра мед. наук С. К. Панюшина и соавт. Он утверждает, что основными «энергетически значимыми» метаболитами нормальной кишечной микрофлоры являются жирные кислоты (лактат, ацетат, пропионат, бутират, сукцинат), спирты, газы (водород, углекислый газ, метан). Например, летучие жирные кислоты являются энергетическими субстратами для эукариотических клеток (колоноцитов слизистой оболочки кишечника и т. п.) и других микроорганизмов. Так бифидобактерии (как типовые бактерии доминирующей микрофлоры микробиома) обладают гетероферментативным молочнокислым типом брожения и образуют 3 моля ацетата и 2 моля лактата (средняя энергетическая ценность органических кислот 3 ккал/г) из 2 молей утилизированного углевода (энергетическая ценность 4 ккал/г). Следовательно, при утилизации 1 г пребиотика и других субстратов микрофлора использует в среднем на собственные нужды около 1 ккал (25%) и выделяет для «общего пользования» в форме метаболитов около 3 ккал энергии. Таким образом, микрофлора пищеварительного тракта в сутки только за счет этих «неучитываемых» источников создает энергоресурсов порядка 2000 ккал. Кроме того, следует добавить, что микрофлора может производить другие виды энергии — дополнительное включение метаболитных газов и воды в цикл обмена активных форм кислорода; энергию разности потенциалов между общей водой и пограничной мембранной водой; излучение тепла (для согревания внутренних органов), митогенетическое излучение и др.

Также микроорганизмы нормофлоры человека (кишечника, кожи, слизистых оболочек) участвуют в обеспечении различных потребностей макроорганизма — в синтезе, обмене, рециркуляции, утилизации огромного спектра физиологически важных и сигнальных молекул (витаминов, гормонов, аминокислот, стероидов, иммуноглобулинов и др.); работают для инактивации и удаления токсинов; для полноценного пищеварения, для высвобождения и

активации растительных биологически активных веществ, т. е. выполняют специфические функции, которые не в состоянии выполнить системы организма человека. Следовательно, эта «незаменимая» работа микрофлоры за счет «неучтенных» источников энергии также должна идти в зачет создания ею энергетического вклада в суммарную энергетiku макроорганизма. Однако данные опосредованные каскадные энергетические функции микробиоценоза сложно оценить количественно [26].

Многие из питательных веществ в рационе человека подвергаются ферментативной обработке и всасываются в тонкой кишке. Тем не менее, кишечная микрофлора играет центральную роль в метаболизме пищевых волокон, которые не расщепляются человеческими ферментами. Сравнительные исследования микрофлоры кишечника у млекопитающих показали, что некоторые виды бактерий у них являются общими и поэтому их присутствие зависит от диеты и образа жизни [16]. Травоядные млекопитающие имеют более разнообразную микробиоту, чем плотоядные, так как метаболизм растительных полисахаридов является более сложным и требовательным, что также отражается в удлинении кишечного тракта и увеличении транзитного времени у травоядных. Метагеномное секвенирование микрофлоры кишечника показало, что травоядные имеют больше генов ассимиляции азота в белки по сравнению с хищниками, так как аминокислоты значительно реже присутствуют в рационе травоядных [16]. Точно так же кишечная микрофлора у вегетарианцев и веганов не в состоянии усваивать карнитин, который присутствует в красном мясе [38]. У человека микробы по-разному реагируют на компоненты рациона питания, а долгосрочные привычки питания связаны с обилием микробных родов: *Bacteroides* положительно коррелируют с богатой белком диетой, в то время как *Prevotella* связаны с диетой, богатой клетчаткой [43]. Таким образом, микрофлора кишечника является необходимой для нормального метаболизма, при этом диета может изменить кишечное микробное сообщество организма [43].

Метаболиты полисахаридов пищевого рациона, а именно моносахаридов и короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), производятся микрофлорой кишечника путем гидролиза и ферментации. Эти метаболиты всасываются в кишечнике, являясь источником энергии для хозяина. В 2012 г. Н. Lin и соавт. оценили влияние введения КЖК мышам, утверждая, что эти КЖК регулируют выработку гормонов в кишечнике через рецепторы свободной жирной кислоты 2 (FFAR2) и 3 (FFAR3), защищая от индуцированного диетой ожирения и развития резистентности к инсулину [9]. Они обнаружили, что КЖК (а именно бутират и пропионат) стимулируют выработку кишечных гормонов и сокращают общее насыщение независимо от FFAR3. Авторы пришли к выводу, что стимуляция кишечных гормонов и уменьшение извлечения энергии из пищевого рациона с помощью бутирата и пропионата может быть новым механизмом, с помощью которого микробиота будет регулировать метаболизм хозяина.

Микробная ферментация является сложным процессом производств КЖК. Метаногены в кишечнике, как полагают, играют ключевую роль в процессе брожения и, в конечном счете, являются поставщиками КЖК, которые приводят к увеличению массы тела за счет повышения энергоемкости пищи [71]. В 2006 г. В. S. Samuel и J. I. Gordon оценили степень влияния на получение хозяином энергии через бактериальный синтез полисахаридов и КЖК [68].

L. Conterno и соавт. проанализировали активность брожения микрофлоры кишечника и обнаружили, что она увеличивается при ожирении [58]. Впоследствии А. Schwartz и его коллеги изучили количественно фекальные КЖК у добровольцев с нормальной массой тела (ИМТ=18,5–24,9 кг/м²; n = 30), у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ=25–30 кг/м²; n=35) и у пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м²; n = 33) [53]. Исследователи установили, что концентрация фекальных КЖК была значительно выше у пациентов, страдающих ожирением, — (103,9±34,3) ммоль/л, по сравнению с пациентами с избыточной массой тела — (98,7±33,9) ммоль/л и нормальной массой тела — (84,6±22,9) ммоль/л. Полученные данные показывают, что синтез в кишечнике КЖК выше у лиц с ожирением и избыточной массой тела.

Липопротеинлипазы (ЛПЛ) играют ключевую роль в гидролизе триглицеридов и освобождении жирных кислот для их транспортировки в адипоциты. После входа в адипоциты эти жирные кислоты повторно этерифицируются в триглицериды и хранятся в виде жира. Секретируемый жировой тканью, кишечником и печенью 4-ангиопоэтинподобный антагонист активности ЛПЛ (FIAF) предотвращает накопление и хранение триглицеридов в виде жира. F. Bäckhead и соавт. продемонстрировали увеличение активности ЛПЛ в жировой ткани на 122% и одновременное снижение экспрессии FIAF с высокой статистической значимостью, что приводило к увеличению содержания жира у стерильных мышей [76]. Впоследствии F. Bäckhead и соавт. оценили влияние FIAF на предельный катаболизм, сравнивая восприимчивость стерильных FIAF-дефицитных мышей со стерильными мышами дикого типа [38]. У стерильных FIAF-дефицитных мышей не было устойчивости к западной диете, индуцирующей ожирение, по сравнению со стерильными мышами дикого типа. Исследователи смогли продемонстрировать модель, в которой микрофлора кишечника подавляет экспрессию FIAF в ответ на избыточное питание, тем самым увеличивая активность ЛПЛ и отложение жира в адипоцитах.

Аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа (АМПК) является ферментом, который играет активную роль в энергетическом гомеостазе. Это выражается, прежде всего, в ответе мозга, печени и скелетных мышц на изменения соотношения АМФ (аденозинмонофосфат) / АТФ (аденозинтрифосфат) или НАД (никотинамидадениндинуклеотид) / НАД-Н (никотинамидадениндинуклеотид восстановленный), которые определяют метаболический стресс. В результате повышается активность АМПК, с целью компенсации энергодифицитного состояния стимулируются окисление жирных кислот, кетогенез,

поглощение глюкозы и секреция инсулина и в то же время ингибируется синтез холестерина, триглицеридов, а также липогенез [48]. Измененный микробиом хозяина подавляет активность АМПК, влияя на окисление жирных кислот, и является предрасполагающим фактором формирования ожирения и резистентности к инсулину [85].

Как обсуждалось ранее, в результате ферментации углеводов образуются КЖК, что в конечном счете приводит к регуляции кишечных гормонов, таких как глюкагонподобный пептид (GLP) и пептид YY (PYY). Эти кишечные гормоны отвечают за наступление сытости путем регуляции синтеза пищеварительных ферментов [58]. Фармакологические и генетические исследования показали, что Y-2 рецептор осуществляет аноректические эффекты PYY3-36 [62] на уровне гипоталамуса, ствола мозга и блуждающего нерва [61]. PYY3-36 модулирует активность нейронов в гипоталамусе и стволовых отделах мозга, которые участвуют в насыщении. Таким образом, передавание может являться следствием изменения состава микрофлоры и ингибирования секреции PYY3-36. Некоторые данные позволяют предположить, что низкие концентрации циркулирующего PYY предрасполагают к развитию и поддержанию тучности [39], а быстрое насыщение и циркулирующий уровень PYY отрицательно коррелируют с маркерами ожирения. Кроме того, мыши, лишённые PYY, являются гиперфагиками и становятся тучными. И, наоборот, при длительном приеме PYY3-36 у тучных грызунов снижается степень ожирения. Трансгенные мыши с увеличением циркулирующего PYY устойчивы к вызванному диетой ожирению. Чувствительность тучных субъектов к воздействию PYY-36 показывает, что введение PYY с целью изменения микробиома может обусловить новую терапевтическую стратегию лечения ожирения.

Сигнальные каскады КЖК опосредованы G-белками, а именно FFAR2 и FFAR3. Пропионат, бутират и ацетатпроизводные КЖК имеют высокое сродство к FFAR2-рецепторам [13]. Роль FFAR2 заключается в преимущественном сохранении энергии за счет стимуляции липогенеза, ингибирования липолиза и уменьшения расхода энергии [71]. В толстой кишке FFAR2 и FFAR3 работают в тандеме, регулируя перистальтику кишечника и насыщение через GLP-1 (глюкагонподобный пептид 1) [12]. M. Bjursell и коллеги отметили, что FFAR2-дефицитные мыши (Grp41-/-), которых кормили пищей с высоким содержанием жиров, имели значительно меньшее содержание жира, низкую массу тела, увеличение мышечной массы, большую чувствительность к инсулину, более низкие уровни триглицеридов и холестерина, чем их собратья дикого типа [36]. Исследователи отметили снижение содержания липидов в бурой жировой ткани при гистологическом исследовании FFAR2-дефицитных мышей, что и приводило к увеличению расхода энергии и более высокой температуре тела. Таким образом, уменьшение FFAR2 имеет защитный эффект в отношении ожирения и дислипидемии в связи с увеличением расхода энергии. В. S. Samuel и соавт. оценили влияние микрофлоры

кишечника на ожирение, сравнивая FFAR3-дефицитных мышей с мышами дикого типа (Grp41+/+) [22]. Исследователи отметили, что FFAR3-дефицитные мыши имели значительно более низкую жировую массу тела и увеличение мышечной массы тела по сравнению с мышами дикого типа; такой эффект исследователи приписывают снижению экспрессии PYY у FFAR3-дефицитных мышей. Результатом этого являлось стимулирование подвижности кишечника и увеличение расхода энергии в сочетании с уменьшенным потреблением пищи, тем самым создавался двойной эффект в отношении энергетического баланса. Это привело исследователей к выводу, что FFAR3 является регулятором энергетического гомеостаза, обусловленным индивидуальным микробиомом хозяина.

Конвенционализация стерильных мышей приводит к резкому увеличению печеночного липогенеза — процесса, при котором избыток глюкозы превращается в жир [71]. У стерильных мышей повышенное потребление глюкозы активирует белок, связывающий углеводчувствительный элемент (ChREBP), ацетил-CoA-карбоксилазу (Acc1), синтазу жирных кислот (FAS) и белок-1-связывающий энхансерный элемент стерол-регулируемых генов (SREBP-1), который, в свою очередь, увеличивает липогенез и концентрацию инсулина [58]. Важно в дальнейшем выделить те пути, которые приведут к угнетению липогенеза и отрицательному балансу калорий, как потенциал для терапии.

Неоднозначно влияют на формирование метаболического синдрома и врожденные нарушения иммунитета. Toll-подобные рецепторы (TLRs) представляют собой класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. TLRs вовлечены в патогенный процесс формирования сахарного диабета за счет повышения уровня сахара в крови и неэтерифицированных свободных жирных кислот, высвобождения цитокинов и активных форм кислорода, в результате чего формируется провоспалительное состояние, которое приводит к сахарному диабету [14]. Toll-подобный рецептор 5 (TLR5) представляет собой белок, который играет ключевую роль в активации врожденного иммунитета путем распознавания возбудителя через микроб-ассоциированные молекулярные модели (MAMPs) бактерий, вирусов и грибов [78]. Патоген-ассоциированный молекулярный паттерн (PAMPs) через TLR5 приводит к индукции воспалительных каскадов путем транскрипции различных воспалительных цитокинов и медиаторов. Таким образом, взаимодействие между микрофлорой и TLR5 играет жизненно важную роль для кишечного гомеостаза.

Большинство кишечных эпителиальных клеточных линий реагируют на флагеллин (бактериальный белок, который способен самоорганизовываться в полые цилиндрические структуры, образующие филаменты бактериальных жгутиков, и представлен в больших количествах у всех жгутиковых бактерий), к которому TLR5 имеет высокое сродство. В ответ на

флагеллин TLR5 включает воспалительный каскад через ряд факторов транскрипции, в первую очередь транскрипционный фактор NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), контролирующий экспрессию генов иммунного ответа с целью повышения иммунной защиты и улучшения выживаемости [66]. М. Vijay-Kumar и соавт. показали, что TLR5-дефицитные мыши (TLR5 -/-) были склонны к развитию метаболического синдрома, в том числе к инсулинрезистентности, артериальной гипертензии и гиперлипидемии [51]. Кроме того, у TLR5-дефицитных мышей наблюдалась гиперфагия, в результате которой увеличивалось ожирение. Пересадка микрофлоры от TLR5-дефицитных мышей к их стерильным сородичам дикого типа привела к фенотипическим проявлениям метаболического синдрома. Интересно отметить, что ограничение питания у TLR5-дефицитных мышей предотвращало ожирение, однако резистентность к инсулину оставалась без изменений. Исследователи пришли к выводу, что микрофлора кишечника способствует развитию метаболического синдрома за счет врожденного нарушения системы и может дополнительно стимулировать его развитие.

Последние исследования показали, что кишечные бактерии могут инициировать ожирение и инсулинорезистентность благодаря активности липополисахаридов (ЛПС), которые могут вызывать воспалительный процесс путем образования комплекса CD14 с TLR-4 (CD14 — мембранный гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок, экспрессированный на поверхности клеток миелоидного ряда, особенно макрофагах, компонент рецепторного комплекса CD14/TLR4/MD2, распознающего ЛПС на поверхности врожденных иммунных клеток). Актуальность обусловленного TLR-4 обмена веществ была подтверждена находками, что снижение количества TLR-4 уменьшает ожирение, вызванное инсулинорезистентностью [80].

В другом исследовании с участием TLR-2-дефицитных мышей изучалось ожирение, резистентность к инсулину и нарушение толерантности к глюкозе. Кишечная микрофлора у TLR-2-дефицитных мышей характеризовалась увеличением количества бактерий отдела *Firmicutes* и уменьшением *Actinobacteria* из рода *Bifidobacterium* [56]. Уменьшение количества TLR-2 у мышей приводило к изменениям в их кишечнике состава бактерии, которые обуславливают высокий риск возникновения сахарного диабета. При этом дефицит TLR-2 у диабетических мышей приводит к увеличению развития осложнений диабета, таких как, например, диабетическая нефропатия [41]. Возможно, микробиом кишечника играет решающую роль в регулировании диабетических васкулопатий, и эти выводы могут стать важной областью будущих исследований.

Важную роль в формировании метаболического синдрома играет инсулинорезистентность, о которой мы уже упоминали в статье. Инсулин является важным гормоном для регуляции гомеостаза глюкозы и инициирует свое биологическое действие путем активации рецепторов инсулина [55], что приводит к транспорту глюкозы в мышечной и жировой тканях,

синтезу гликогена в мышцах и печени, а также к липогенезу в жировой ткани. Этот процесс может быть нарушен по нескольким механизмам. Один из таких важных механизмов связан с активацией JNK (с-Jun-N-терминальная митоген-активируемая протеинкиназа), которая играет важную роль в предотвращении апоптоза при реакции на окислительный стресс. В жировой ткани и печени мышей, которых длительно кормили пищей с высоким содержанием жиров, активность JNK значительно увеличивалась по сравнению с тощими животными [24].

Активность инсулина также может быть снижена при измененной секреции цитокинов и хемокинов. Например, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа циркулирующие Т-клетки продуцируют более высокие уровни интерлейкина (ИЛ)-17 и фактора некроза опухоли (ФНО)-γ, что приводит к провоспалительным эффектам в организме [23]. Другие цитокины, такие как ФНО-α и ИЛ-6, также связаны с резистентностью к инсулину. Уровень ФНО-α повышен в жировой ткани при ожирении и сахарном диабете, а ингибирование его экспрессии приводит к увеличению периферического поглощения глюкозы. Точно так же модуляция ФНО-α-релизинга на поверхности клетки приводит к нарушению обмена глюкозы и сосудистому воспалению [35]. ИЛ-6 тоже может влиять на секрецию инсулина: его концентрация в плазме крови обратно пропорциональна чувствительности к инсулину [74].

Высокое усвоение жира коррелирует с увеличением грамотрицательного/грамположительного бактериального коэффициента [50]. Эти данные подтверждают вывод, что кишечная микробиота может отвечать за изменения в метаболическом состоянии, а ее нарушения приводят к эндотоксемии и метаболическим заболеваниям. Диета с высоким содержанием жиров в сочетании с антибиотиками у мышей снижала показатели ЛПС плазмы крови, уменьшая появление жировой ткани, воспаления, оксидативного стресса и маркеров макрофагов, а также предотвращала гипертрофию адипоцитов и улучшала метаболические параметры сахарного диабета и ожирения [11]. Таким образом, пищевые жиры могут быть связаны с повышенным поглощением ЛПС, обусловленным изменениями микрофлоры кишечника, которые характеризуются снижением количества грамотрицательных *Bacteroides*-подобных бактерий, представителей группы *Eubacterium rectale* и *Clostridium coccoides* и бифидобактерий [81].

Хотя принято считать, что нерастворимые волокна зерновых благотворно влияют на последующее брожение в толстой кишке [64], до сих пор неясно, почему при их применении снижается риск формирования сахарного диабета. Исследование М. О. Weiskert и соавт. показало, что в течение первых шести недель диеты с большим содержанием зерновых волокон у пациентов с избыточной массой тела наблюдается увеличение чувствительности к инсулину. Но после 18 недель никаких существенных различий уже не наблюдалось по сравнению с контролем и диетой с высоким содержанием белка [21]. Кроме того, зерновая диета не сопровождалась изменениями в составе

микробиоты кишечника ни после шести недель, ни после 18 недель соблюдения диеты [10]. Таким образом, за эти эффекты могут быть ответственны другие механизмы.

Уместно также сказать, что большинство результатов с использованием диеты или лекарств, как правило, получают из краткосрочных исследований, что затрудняет формулирование выводов для человека с пищевыми привычками, которые присутствуют на протяжении большей части его жизни. Например, метаболические эффекты потребления гуаровой смолы могут быть полностью противоположными в зависимости от продолжительности ее введения [20]. Кроме того, неясно, могут ли полученные результаты из исследований с использованием животных моделей быть применимы к человеку, так как они представляют различия в отношении состава микробиоты кишечника и диеты.

Лучшей нехирургической стратегией для реверсирования ожирения у пациентов с метаболическим синдромом должны быть небольшие, но долгосрочные изменения в диете и физической активности, которые создадут отрицательный энергетический баланс [42]. Схемы лечения, которые регулируют энергетический баланс, предполагают, что микроорганизмы могут обладать существенным совокупным эффектом в лечении обсуждаемой патологии. Комплексное использование антибиотиков, пребиотиков и пробиотиков может привести к неспецифической модуляции микробиоты кишечника. Применение антибиотиков оправдано при выраженном изменении микробного пейзажа кишечника, особенно в сочетании с синдромом избыточной тонкокишечной бактериальной контаминации (SIBOS). С этой целью рекомендуются антибиотики-энтеросептики широкого спектра действия, к которым относится рифаксимин. Исследования показывают, что рифаксимин высоко эффективен при SIBOS у 80% пациентов [1]. Высокие дозы рифаксимины (1200 или 1600 мг/сут) являются более эффективными, чем стандартные (600 или 800 мг/сут) [30].

После получения обнадеживающих результатов у животных [28, 69], эффекты применения защищенных энтеросолюбильных пробиотиков (живые бактерии, которые могут осуществлять колонизацию толстой кишки) и пребиотиков (неперевариваемые олигосахариды, такие как инулин и олигофруктоза, которые могут повысить рост полезных синантропных организмов, таких как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*) были исследованы в ряде контролируемых испытаний. В рандомизированных контролируемых исследованиях продолжительностью не более 6 месяцев с участием небольшого количества испытуемых (<50 участников) оценивались суррогатные маркеры, а не клинические конечные точки. В этих исследованиях изучались обоснованные механизмы действия пребиотиков и пробиотиков, например, быстрое насыщение и снижение потребления калорий, снижение уровня глюкозы и проявлений системного воспаления [37, 60, 75].

Новое исследование компании Danisco выявило, что пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* (B420) может существенно повысить метаболизм,

противодействуя негативным последствиям диеты с высоким содержанием жиров. Результаты этого исследования показали, что пробиотическое лечение привело к значительному снижению системного воспаления и метаболической эндотоксемии. Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание было проведено с участием 87 больных с высоким ИМТ, которые получали *Lactobacillus gasseri* (LG2055) [65]. В этом исследовании пробиотик LG2055 был представлен в качестве дополнительной культуры в йогурте, которая была добавлена к обычным йогуртовым культурам *Streptococcus thermophilus* и *L. Delbrueckii* (подвид *Bulgaricus*); йогурт без LG2055 был использован в качестве плацебо. Результаты этого исследования показали, что применение пробиотического штамма значительно редуцировало абдоминальное ожирение, массу тела, продемонстрировав свое благотворное влияние на метаболические нарушения. В последующем исследовании те же авторы оценивали степень висцерального ожирения и уровень SICAM-1 (солюбибельной молекулы межклеточной адгезии 1) в крови, как воспалительного маркера, который увеличивается при ожирении [34]. Результаты исследования показали, что пробиотический штамм ингибирует увеличение висцеральных адипоцитов и регулирует содержание SICAM-1 в крови.

В следующем исследовании пациентам с ожирением назначались *L. rhamnosus* PL60 и *L. plantarum* PL62 [63]. Через 8 нед. приема *L. rhamnosus* PL60 у испытуемых снижалась масса тела за счет значительного уменьшения белой жировой ткани, при этом пациенты не меняли пищевое поведение. Добавки полифенолов к пробиотикам в рационе также были предложены для похудения [47]. Эти диетические стратегии с пробиотиками и полифенолами могут в будущем использоваться для достижения и поддержания нормальной массы тела у тучных людей.

Таким образом, можно сформулировать эффекты пробиотиков в отношении массы тела, гомеостаза глюкозы, липидного профиля плазмы крови и сопутствующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [67]:

- модуляция кишечной микробиоты;
- индуцирование пролиферации энтероэндокринных L-клеток и модуляция глюкагонподобного пептида 1, пептида YY и грелина;
- уменьшение системного воспаления и метаболической эндотоксемии;
- модуляция системного воспаления у тучных людей;
- значительное уменьшение абдоминального ожирения, массы тела, благотворное влияние на нарушения обмена веществ;
- ингибирование накопления массы тела и висцерального жира;
- предотвращение увеличения массы тела и жировой ткани при диете, вызывающей увеличение массы тела;
- улучшение липидного профиля.

При выборе пробиотического препарата возникает несколько проблемных вопросов, первый из которых — выживаемость бактерий. Как указывалось выше,

пробиотическими свойствами обладают только живые микробы. Более того, целым рядом работ показано, что минимально достаточной дозой, способной осуществлять значимое действие, может считаться доза не менее 10^7 КОЕ [67]. Выживаемость бактерий зависит от технологии производства и условий хранения препарата. Например, добавление бифидобактерий в кефир не гарантирует их сохранности и способности к вегетации; жизнеспособность микрофлоры как в жидких, так и простых сухих формах препаратов может быть утрачена ранее официального срока. Для большинства пробиотиков, особенно для жидких лекарственных форм, требуются особые условия хранения (например, температурный режим). Следует учитывать разрушительное действие желудочного сока на незащищенную флору. Доказано, что лишь небольшое количество штаммов лактобактерий (*L. reuteri*, *L. plantarum* NCIB8826, *S. boulardii*, *L. acidophilus*, *L. casei* Shirota) и бифидобактерий обладает кислотоустойчивостью, большинство же микробов погибает в желудке. Поэтому предпочтительны пробиотики, заключенные в кислотоустойчивую капсулу. По данным А. Bezkorovainy [7], лишь 20–40% селективных штаммов выживает в желудке. D. Pochart [46] продемонстрировал, что из 10^8 КОЕ лактобактерий, принятых в кислотоустойчивой капсуле, в кишечнике обнаруживается 10^7 , после приема такого же количества в йогурте — 10^4 КОЕ, а после приема той же дозы в открытом виде в виде порошка микробы в кишечнике не обнаруживаются вовсе.

В тонкой кишке пробиотики подвергаются воздействию желчных кислот и панкреатических ферментов. Вследствие этого многие микробы, например, *L. fermentum* KLD, *L. lactis* MG1363 почти полностью погибают, что может объясняться усилением проницаемости клеточной мембраны бактерий в результате воздействия желчных кислот. Выживание же большинства бактерий зависит от того, каким образом они принимаются: в защитной капсуле, в виде йогурта, с молоком или без всякой защиты. Согласно К. Kailasapathy [70], многие штаммы (например, лактобациллы из кисломолочных продуктов) либо не достигают кишечника, либо выживают в нем только несколько дней. Эти данные ставят под сомнение эффективность незащищенных и не обладающих кислотоустойчивостью пробиотиков. Поэтому для коррекции кишечной микрофлоры необходимо выбирать только проверенные качественные пробиотики, которые обладают всеми степенями защиты и «работают» только в тех отделах кишечника, где это необходимо.

Ожирение и связанные с ним осложнения наносят основной ущерб состоянию здоровья человека и имеют значительные экономические последствия в глобальном масштабе. Доказательства, представленные нами, наводят на мысль, что микрофлора кишечника играет ключевую роль в регуляции энергетического гомеостаза, развитии и прогрессировании ожирения и связанных с ним расстройств обмена веществ. Манипуляции с кишечной флорой могут стать средством для потенциальной таргетной терапии метаболического синдрома. Регулярное употребление в пищу сбалансированных комплексов веществ с про- и пре-

биотическими эффектами позволяет восстановить качественно-количественный состав микрофлоры пищеварительного тракта и как следствие — снизить риск ожирения, стабилизировать метаболизм и энергообмен у людей, избыточная масса которых обусловлена кишечным дисбиозом и взаимосвязанными проблемами здоровья.

Литература:

1. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике / Е. Ю. Плотникова, М. В. Борщ, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова // Лечащий врач. — 2013. — № 2. — С. 52–56.
2. Alberti K. G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part : diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation / K. G. Alberti, P. Z. Zimmet // Diabet Med. — 1998. — Vol. 15. — P. 539–553.
3. Alberti K. G. The metabolic syndrome: a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1059–1062.
4. Alcock J. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms / J. Alcock, C. C. Maley, C. A. Aktipis // BioEssays. — 2014. — Vol. 36, No 10. — P. 940–949.
5. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald [et al.] // Nature. — 2006. — Vol. 444, No 7122. — P. 1027–1038.
6. Bacterial community variation in human body habitats across space and time / E. K. Costello, C. L. Lauber, M. Hamady [et al.] // Science. — 2009. — Vol. 326. — P. 1694–1697.
7. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut / A. Bezkorovainy // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 73, No 2. — P. 399S–405S.
8. Bifidobacterium animalis AH7 protects against pathogen-induced NF-kappaB activation in vivo / D. O'Mahony, S. Murphy, T. Boileau [et al.] // BMC Immuno. — 2010. — Vol. 11. — P. 63.
9. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms / H. V. Lin, A. Frassetto, E. J. Kowalik [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, No 4. — P. e35240.
10. Changes in dominant groups of the gut microbiota do not explain cereal-fiber induced improvement of whole-body insulin sensitivity / M. O. Weickert, A. M. Arafat, M. Blaut [et al.] // Nutr. Metab. — 2011. — Vol. 8. — P. 90.
11. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice / P. D. Cani, R. Bibiloni, C. Knauf [et al.] // Diabetes. — 2008. — Vol. 57. — P. 1470–1481.
12. Cuche G. Ileal short-chain fatty acids inhibit gastric motility by a humoral pathway / G. Cuche, J. C. Cuber, C. H. Malbert // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2000. — Vol. 279, No 5. — P. G925–930.

13. Darzi J. Do SCFA have a role in appetite regulation? / J. Darzi, G. S. Frost, M. Robertson // *Proc. Nutr. Soc.* — 2011. — Vol. 70, No 1. — P. 119–128.
14. Dasu M. R. Toll-like receptors and diabetes: a therapeutic perspective / M. R. Dasu, S. Ramirez, R. R. Isseroff // *Clin. Sci.* — 2012. — Vol. 122, No 5. — P. 203–214.
15. Development of the human infant intestinal microbiota / C. Palmer, E. M. Bik, D. B. DiGiulio [et al.] // *PLoS Biol.* — 2007. — Vol. 5. — P. e177.
16. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans / B. D. Muegge, J. Kuczynski, D. Knights [et al.] // *Science.* — 2011. — Vol. 332. — P. 970–974.
17. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers / J. P. Furet, L. C. Kong, J. Tap [et al.] // *Diabetes.* — 2010. — Vol. 59. — P. 3049–3057.
18. Diversity of the human intestinal microbial flora / P. B. Eckburg, E. M. Bik, C. N. Bernstein [et al.] // *Science.* — 2005. — Vol. 308. — P. 1635–1638.
19. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight / M. Kalliomaki, M. C. Collado, S. Salminen, E. Isolauri // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 87. — P. 534–538.
20. Effects of long-term soluble vs. insoluble dietary fiber intake on high-fat diet-induced obesity in C57BL/6J mice / F. Isken, S. Klaus, M. Osterhoff [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* — 2010. — Vol. 21. — P. 278–284.
21. Effects of supplemented isoenergetic diets differing in cereal fiber and protein content on insulin sensitivity in overweight humans / M. O. Weickert, M. Roden, F. Isken, D. Hoffmann [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 94. — P. 459–471.
22. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41 / B. S. Samuel, A. Shaito, T. Motoike [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105, No 43. — P. 16767–17210.
23. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes / M. Jagannathan-Bogdan, M. E. McDonnell, H. Shin [et al.] // *J. Immunol.* — 2011. — Vol. 186. — P. 1162–1172.
24. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes / U. Ozcan, Q. Cao, E. Yilmaz [et al.] // *Science.* — 2004. — Vol. 306. — P. 457–461.
25. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans / R. Jumpertz, D. S. Le, P. J. Turnbaugh [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 94, No 1. — P. 58–65.
26. Evolution of mammals and their gut microbes / R. E. Ley, M. Hamady, C. Lozupone [et al.] // *Science.* — 2008. — Vol. 320. — P. 1647–1651.
27. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice / A. M. Caricilli, P. K. Picardi, L. L. de Abreu [et al.] // *PLoS Biol.* 2011. — Vol. 9. — P. e1001212.
28. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice / M. Membrez, F. Blancher, M. Jaquet [et al.] // *FASEB.* — 2008. — Vol. 22. — P. 2416–2426.
29. Gut microbiota: the neglected endocrine organ / G. Clarke, R. M. Stilling, P. J. Kennedy [et al.] // *Mol. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 1. — P. 108.
30. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth / E. Scarpellini, M. Gabrielli, C. E. Lauritano [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25, No 7. — P. 781–786.
31. Hill J. O. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective / J. O. Hill // *Endocr. Rev.* — 2006. — Vol. 27. — P. 750–761.
32. Hopkins M. J. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles / M. J. Hopkins, R. Sharp, G. T. MacFarlane // *Gut.* — 2001. — Vol. 48. — P. 198–205.
33. Host-bacterial mutualism in the human intestine / F. Bäckhed, R. E. Ley, J. L. Sonnenburg, D. A. Peterson, J. I. Gordon // *Science.* — 2005. — Vol. 307. — P. 1915–1920.
34. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice / H. Y. Lee, J. H. Park, S. H. Seok [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2006. — Vol. 1761. — P. 736–744.
35. Impaired regulation of the TNF- α converting enzyme/tissue inhibitor of metalloproteinase 3 proteolytic system in skeletal muscle of obese type 2 diabetic patients: a new mechanism of insulin resistance in humans / A. Monroy, S. Kamath, A. O. Chavez [et al.] // *Diabetologia.* — 2009. — Vol. 52. — P. 2169–2181.
36. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet / M. Bjursell, T. Admyre, M. Göransson [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 300, No 1. — P. E11–20.
37. Including indigestible carbohydrates in the evening meal of healthy subjects improves glucose tolerance, lowers inflammatory markers, and increases satiety after a subsequent standardized breakfast / A. C. Nilsson, E. M. Ostman, J. J. Holst, I. M. Björck // *J. Nutr.* 2008. — Vol. 138. — P. 732–739.
38. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis / R. A. Koeth, Z. Wang, B. S. Levison [et al.] // *Nat. Med.* — 2013. — Vol. 19. — P. 576–585.
39. Karra E. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity / E. Karra, K. Chandarana, R. L. Batterham // *J. Physiol.* — 2009. — Vol. 587, Pt 1. — P. 19–25.
40. Kim D. Y. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection / D. Y. Kim, M. Camilleri // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 2698–2709.
41. Knockout of toll-like receptor-2 attenuates both the proinflammatory state of diabetes and incipient diabetic nephropathy / S. Devaraj, P. Tobias, B. S. Kasinath, R. Ramsamoj [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2011. — Vol. 31. — P. 1796–804.
42. Korner J. To eat or not to eat — how the gut talks to the brain / J. Korner, R. I. Leibe // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 926–928.
43. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes / G. D. Wu, J. Chen, C. Hoffmann [et al.] // *Science.* — 2011. — Vol. 334. — P. 105–108.

44. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics / M. Lyte // *BioEssays*. — 2011. — Vol. 33. — P. 574–581.
45. Mackie R. I. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract / R. I. Mackie, A. Sghir, H. R. Gaskins // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69. — P. 1035S–1045S.
46. Madsen K. I. The use of probiotics in gastrointestinal disease / K. I. Madsen // *Can. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 15, No 12. — P. 817–822.
47. Management of metabolic syndrome through probiotic and prebiotic interventions / H. M. Rashmi, R. Namita [et al.] // *Indian J. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 16, No 1. — P. 20–27.
48. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice / F. Bäckhed, J. K. Manchester, C. F. Semenkovich, J. I. Gordon // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2007. — Vol. 104, No 3. — P. 979–984.
49. Meta HIT Consortium. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / J. Qin, R. Li, J. Raes [et al.] // *Nature*. — 2010. — Vol. 464. — P. 59–65.
50. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance / P. D. Cani, J. Amar, M. A. Iglesias [et al.] // *Diabetes*. — 2007. — Vol. 56. — P. 1761–1772.
51. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5 / M. Vijay-Kumar, J. D. Aitken, F. A. Carvalho [et al.] // *Science*. — 2010. — Vol. 328, No 5975. — P. 228–3110.
52. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity / R. E. Ley, P. J. Turnbaugh, S. Klein, J. I. Gordon // *Nature*. — 2006. — Vol. 444. — P. 1022–1023.
53. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects / A. Schwartz, D. Taras, K. Schafer [et al.] // *Obesity (SilverSpring)*. — 2010. — Vol. 18. — P. 190–195.
54. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes / X. Wu, C. Ma, L. Han [et al.] // *Curr. Microbiol.* — 2010. — Vol. 61. — P. 69–78.
55. Molecular mechanisms of insulin resistance / S. Schinner, W. A. Scherbaum, S. R. Bornstein, A. Barthel // *Diabet. Med.* — 2005. — Vol. 22. — P. 674–682.
56. Natural endogenous ligands for benzodiazepine receptors in hepatic encephalopathy / M. Baraldi, R. Avallone, L. Corsi [et al.] // *Metab. Brain Dis.* — 2009. — Vol. 24. — P. 81–93.
57. O'Hara A. M. The gut flora as a forgotten organ / A. M. O'Hara, F. Shanahan // *EMBO Rep.* — 2006. — Vol. 7. — P. 688–693.
58. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? / L. Conterno, F. Fava, R. Viola, K. M. Tuohy // *Genes Nutr.* — 2011. — Vol. 6, No 3. — P. 241–260.
59. Ouwehand A. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood / A. Ouwehand, E. Isolauri, S. Salminen // *Eur. J. Nutr.* — 2002. — Vol. 41. — P. 132–137.
60. Parnell J. A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults / J. A. Parnell, R. A. Reimer // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89. — P. 1751–1759.
61. Peripheral neural targets in obesity / A. J. Page, E. Symonds, M. Peiris [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 166, No 5. — P. 1537–5810.
62. PYY3-36 and oxyntomodulin can be additive in their effect on food intake in overweight and obese humans / B. C. Field, A. M. Wren, V. Peters [et al.] // *Diabetes*. — 2010. — Vol. 59, No 7. — P. 1635–1910.
63. Rastmaneh R. High polyphenol, low probiotic diet for weight loss because of intestinal microbiota interaction / R. Rastmaneh // *Chem. Biol. Interact.* — 2011. — Vol. 189. — P. 1–8.
64. Reduced energy intake at breakfast is not compensated for at lunch if a high-insoluble-fiber cereal replaces a low-fiber cereal / A. Hamedani, T. Akhavan, R. A. Samra, G. H. Anderson // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89. — P. 1343–1349.
65. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial / Y. Kadooka, M. Sato, K. Imaizumi [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 64. — P. 636–643.
66. Rhee S. H. Basic and translational understandings of microbial recognition by toll-like receptors in the intestine / S. Rhee // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 17, No 1. — P. 28–34.
67. Saavedra J. M. Clinical applications of probiotic agents / J. M. Saavedra // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73, No 6. — P. 1147S–1151S.
68. Samuel B. S. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism / B. S. Samuel, J. I. Gordon // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103, No 26. — P. 10011–10610.
69. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia / P. D. Cani, A. M. Neyrinck, F. Fava [et al.] // *Diabetologia*. — 2007. — Vol. 50. — P. 2374–2383.
70. Sepsis Associated With Probiotic Therapy *Lactobacillus* / M. H. Land, K. Rouster-Stevens, C. R. Woods [et al.] // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 115. — P. 178–181.
71. Shen J. The gut microbiota, obesity and insulin resistance / J. Shen, M. S. Obin, L. Zhao // *Mol. Aspects Med.* — 2013. — Vol. 34, No 1. — P. 39–58.
72. Sommer F. The gut microbiota — masters of host development and physiology / F. Sommer, F. Bäckhed. // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 227–238.
73. Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract / G. Eisenhofer, A. Aneman, P. Friberg, D. Hooper [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 3864–3871.
74. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes / J. J. Senn, P. J. Klover, I. A. Nowak [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 13740–13746.
75. The effect of a probiotic on hepatic steatosis / S. F. Solga, G. Buckley, J. M. Clark [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 42. — P. 1117–1119.

76. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage / F. Bäckhed, H. Ding, T. Wang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101, No 44. — P. 15718–2310.

77. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract / E. G. Zoetendal, A. D. L. Akkermans, W. M. Akkermans-van Vliet [et al.] // Microb. Ecol. Health Dis. — 2001. — Vol. 13. — P. 129–134.

78. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by toll-like receptor-5 / F. Hayashi, K. D. Smith, A. Ozinsky [et al.] // Nature. — 2001. — Vol. 410, No 6832. — P. 1099–10310.

79. The probiotic *Lactobacillus gasseri* SBT2055 inhibits enlargement of visceral adipocytes and upregulation of serum soluble adhesion molecule (sICAM-1) in rats / Y. Kadooka, A. Ogawa, K. Ikuyama [et al.] // Int. Dairy J. — 2011. — Vol. 30. — P. 1–5.

80. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M. V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // J Clin Invest 2006. — Vol. 116. — P. 3015–3025.

81. Toll-like receptor 4 resides in the golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells / M. W. Hornef, T. Frisan, A. Vandewalle [et al.] // J. Exp. Med. — 2002. — Vol. 195. — P. 559–570.

82. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome / A. Vrieze, E. Van Nood, F. Holleman [et al.] // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 143. — P. 913–917.

83. Tremaroli V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism / V. Tremaroli, F. Bäckhed // Nature. — 2012. — Vol. 489. — P. 242–249.

84. Vague J. La différenciation sexuelle; facteur déterminant des formes de l'obésité / J. Vague // Presse Med. — 1947. — Vol. 30. — P. 339–340.

85. Winder W. W. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes / W. W. Winder, D. G. Hardie // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 277, No 1. — P. E1–10.

УДК 1.616.34–008.87

RU Микробний пейзаж кишечника і метаболічний синдром — що общего?

Е. Ю. Плотникова

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

Ключевые слова: кишечная микрофлора, метаболічний синдром, сахарный диабет, ожирение, пробиотики

В статье освещены проблемы взаимоотношений кишечного микробиома человека с проявлениями метаболічного синдрома. Изменения бактериальных кишечных пропорций при ожирении захватили внимание

ученых во всем мире, особенно в связи с их влиянием на метаболизм. Увеличение доли *Firmicutes* и *Actinobacteria* и снижение удельного веса *Bacteroidetes* связано с повышением уровня липополисахаридов в сыворотке крови, резистентности к инсулину, увеличением массы тела и других коморбидных проявлений метаболічного синдрома. Механизмы, лежащие в основе этой междисциплинарной проблемы, активно изучаются для оптимизации профилактики и лечения ожирения и сахарного диабета 2-го типа.

УДК 1.616.34–008.87

UA Микробний пейзаж кишечника і метаболічний синдром — що спільного?

К. Ю. Плотникова

Кемерівська державна медична академія, Кемерово, Росія

Ключові слова: кишкова мікрофлора, метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння, пробіотики

У статті висвітлено проблеми взаємовідносин кишкового микробиома людини з проявами метаболічного синдрому. Зміни бактеріальних кишкових пропорцій при ожирінні захопили увагу вчених в усьому світі, особливо у зв'язку з їх впливом на метаболізм. Збільшення частки *Firmicutes* і *Actinobacteria* та зниження питомої ваги *Bacteroidetes* пов'язано з підвищенням рівня ліпополісахаридів у сироватці крові, резистентності до інсуліну, збільшенням маси тіла та інших коморбидних проявів метаболічного синдрому. Механізми, що лежать в основі цієї междисциплинарної проблеми, активно вивчаються для оптимізації профілактики і лікування ожиріння і цукрового діабету 2-го типу.

EN Metabolic syndrome and intestinal microflora: what is in common?

E. Y. Plotnikova

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

Key words: intestinal microflora, metabolic syndrome, diabetes, obesity, probiotics

The article highlights the problem of the correlation between human intestinal microbiome and metabolic syndrome. Changes in bacterial intestinal proportions upon obesity captured the attention of scientists around the world, especially in relation to their effect on the metabolism. Increasing proportion of *Firmicutes* and *Actinobacteria* and decrease of *Bacteroidetes* are associated with increased levels of serum lipopolysaccharides, insulin resistance, weight gain, and other co-morbid manifestations of the metabolic syndrome. The mechanisms, underlying this interdisciplinary problem, are actively studied to optimize the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes.