

УДК 582.26

В.М. Бондаренко \*<sup>1</sup>, И.С.Савицкая <sup>2</sup><sup>1</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, г. Москва, Россия<sup>2</sup> КазНУ имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан\*e-mail: [bvmz@yandex.ru](mailto:bvmz@yandex.ru)**Метаболическая активность микробиоты кишечника и ожирение**

Обсуждается возможный вклад кишечной микрофлоры в развитие хронических воспалительных процессов, ожирения и сопровождающих его метаболических расстройств.

**Ключевые слова:** Микробиота, ожирение, воспаление, Toll-подобные рецепторы

В.М. Бондаренко, И.С.Савицкая

**Ішек микробиотының метаболиттік белсенділігі және семіздік**

Созылмалы қабыну процесстерінің, семіздіктің және оның салдарынан туындайтын қосалқы метаболиттік бұзылыстардың дамуына ішек микрофлорасының тигізетін үлесі талқыланады.

**Түйін сөздер:** Микробиота, семіздік, қабыну, Toll-тәрізді рецепторлар

V.M. Bondarenko, I.S. Savitskaya

**Metabolic activity of intestinal microbiota and obesity**

Possible contribution of intestinal microflora in the development of chronic inflammation, obesity and metabolic disorders accompanying it is beens descused.

**Keywords:** microbiota, obesity, inflammation, Toll-like receptors

Кишечник человека заселяют различные аэробные и анаэробные, грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, заключенные в экзополисахаридно-муциновую микробную биопленку. Иммуобилизованная в составе биопленочной матрицы кишечная микрофлора является сложной метаболической системой симбионтного пищеварения, выполняющей многие взаимопользные функции, обусловленные ее ферментативной активностью. Для обозначения всего генетического материала, содержащегося в микробиоте кишечника человека, используется термин «микробиом» [1]. Численность генов «микробиома» на 3 порядка выше, чем собственных генов организма человека, что послужило основанием рассматривать совокупность всех микроорганизмов в качестве «суперорганизма» или «надорганизма» [2].

Согласно современным данным у людей обнаруживается три энтеротипа микробиоты кишечника: *Prevotella-enterotype*, *Bacteroides-enterotype* и *Ruminococcus - enterotype*. Выявлена взаимосвязь между численностью каждого таксона бактерий с характером питания человека. *Prevotella-enterotype*, встречается у лиц с сахаролитической (углеводной) диетой, типичной для сельских жителей и вегетарианцев. *Bacteroides-enterotype* доминирует у населения, потребляющего животную пищу, обогащенную белками, аминокислотами, насыщенными жирными кислотами, типичную для любителей Восточной кухни. *Ruminococcus-enterotype* характерен для лиц, употребляющих разнообразную пищу. Во всех энтеротипах среди всех видов индигенных микроорганизмов 30% составляют бактерии рода *Bacteroides*, играющие важную роль в метаболических процессах организма человека. При этом кишечные энтеротипы могут варьировать в зависимости от разнообразия диеты [3].

Полученные в настоящее время материалы позволяют рассматривать совокупность микроорганизмов кишечной микробиоты как дополнительный орган, выполняющий целый ряд полезных функций. Вместе с тем, в течение последних десятилетий накапливались данные об участии кишечных микроорганизмов и их продуктов в патофизиологии многих метаболических расстройств и хронических воспалительных процессов. Ранее была рассмотрена возможность участия микробного фактора в патогенезе атеросклероза и сформулирована рецепторная теория патогенеза атеросклероза. Согласно этой теории, в основе формирования атеросклеротических поражений сосудистой стенки лежат реакции, запускаемые взаимодействием рецепторов врожденного иммунитета с их экзогенными и эндогенными лигандами. Среди экзогенных лиганд наиболее значимое место занимают компоненты кишечной микрофлоры [4].

Необходимо подчеркнуть, что взаимодействие рецепторов врожденного иммунитета, в частности Toll-подобных рецепторов, с их лигандами приводит к развитию более или менее выраженного воспалительного процесса. Именно воспаление лежит в основе развития ряда метаболических

расстройств, среди которых особое внимание в настоящее время привлекает ожирение. В последние десятилетия наблюдается эпидемическое распространение ожирения и неуклонное повышение индекса массы тела особенно среди женщин. При этом среди пациентов с ожирением наблюдается более высокая смертность.

Представления о возможной роли кишечной микрофлоры в развитии ожирения появились после работы F.Bäckhed et al., в которой было показано, что введение безмикробным животным микрофлоры от конвенциональных животных сопровождается повышением массы тела на 60% [5]. Затем было установлено, что при ожирении происходят изменения кишечной микрофлоры. При этом было показано, что трансплантация микрофлоры от мышей с генетически детерминированным ожирением безмикробным животным приводит к значительному увеличению массы тела [6].

Известно, что состав микрофлоры кишечника зависит от взаимодействия генетических особенностей макроорганизма и экзогенных факторов, в частности характера питания, причем действие экзогенных факторов оказывает более значимое влияние [7]. В то же время развитие ожирения, индуцированное жировой диетой, зависит от присутствия кишечной микрофлоры. При этом важное значение имеют свойства микрофлоры и ее продуктов. Проведенные исследования выявили, что микрофлора животных с выраженным ожирением обладает повышенной способностью накапливать энергию путем деградации пищевых компонентов [8]. Длительное введение животным липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий приводило к развитию воспалительной реакции, ожирения и резистентности к инсулину, причем эти явления не развивались при введении липополисахарида животным, утратившим рецептор CD14, который необходим для связывания и действия липополисахарида [9]. Эти данные свидетельствуют об изменении кишечной микрофлоры при ожирении и об ее возможном вкладе в развитие ожирения и сопровождающих его метаболических расстройств. У безмикробных животных не развивается ожирение и резистентность к инсулину, индуцированные диетой с высоким содержанием жиров.

Имеющиеся данные позволяют полагать, что метаболические расстройства тесно связаны с алиментарной эндотоксемией бактериального происхождения. Это подтверждается данными, продемонстрированными на животных с мутационной утратой TLR4, распознающего ЛПС (эндотоксин) кишечной микрофлоры. Ожирение и метаболические расстройства у таких животных не развиваются [10]. Наконец, применение антибиотиков, пробиотиков и пребиотиков приводит к изменениям кишечной микрофлоры, снижению уровня эндотоксемии и улучшению показателей метаболических расстройств. При этом эндотоксемия ассоциируется с ожирением, диабетом и метаболическими расстройствами не только у экспериментальных животных, но и у людей [11].

Интересные данные были получены при изучении роли рецептора TLR5, распознающего и связывающего бактериальные флагеллины. При мутационной утрате TLR5 у животных развивается метаболический синдром и наблюдаются изменения кишечной микрофлоры, а при трансплантации этой микрофлоры безмикробным животным у последних развивается метаболический синдром [12]. Эти наблюдения позволяют полагать, что функции TLR5 защищают от развития изменений микрофлоры и метаболического синдрома, индуцированного микрофлорой.

В индукции метаболических расстройств могут принимать участие также рецепторы, связывающие короткоцепочечные жирные кислоты [13]. В продукции этих кислот в результате деградации трудно перевариваемых компонентов пищи активное участие принимает кишечная микрофлора. Многие упомянутые здесь исследования были проведены на животных, которые получали диету с высоким содержанием жиров. После 4 недель такого кормления у животных развивались метаболические расстройства, резистентность к инсулину и диабет. Используя эту модель, большая группа авторов провела комплексное динамическое изучение целого ряда показателей состояния организма животного и кишечной микрофлоры и получила весьма интересные результаты [14]. Было убедительно показано, что применение диеты с высоким содержанием жиров сопровождается повышением адгезии бактериальных клеток к слизистой кишки и транслокацией микробов в жировую ткань, макрофаги и дендритные клетки, лимфоузлы и кровь. Примечательно, что транслокация кишечных бактерий наблюдается уже через одну неделю после начала кормления животных высокосодержащей жиры диетой, тогда как все метаболические расстройства развиваются значительно позднее. Напомним, что транслокация кишечной микрофлоры не происходила у животных при мутационной утрате рецепторов CD14 и NOD1. Рецептор CD14 в комплексе с рецептором TLR4 распознает ЛПС (эндотоксин), а NOD1 – диаминопимелиновую кислоту,

структурный компонент пептидогликана клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Следовательно, при жировой диете происходит транслокация преимущественно грамотрицательных бактерий, в связи с этим развитие ожирения и метаболических расстройств может быть в значительной мере обусловлено действием эндотоксина.

Изучению возможного участия эндотоксина в индукции воспаления и метаболических болезней в последние годы посвящено довольно большое количество исследований, рассмотренных в ряде обзорных работ [15; 16]. Интенсивность поступления эндотоксина в кровотоки регулируется рядом факторов, среди которых важное значение имеет пищевой фактор. Так, употребление насыщенных жирных кислот приводит к значительному увеличению концентрации эндотоксина в крови, в то время как полиненасыщенные жирные кислоты такого действия не оказывали. Возможно, насыщенные жирные кислоты увеличивают транспорт, абсорбцию эндотоксина из просвета кишечника, как это было показано в случае хиломикрон [17]. Вместе с тем различные жирные кислоты могут по-разному взаимодействовать с рецепторами врожденного иммунитета. Например, насыщенные жирные кислоты активируют, а полиненасыщенные – подавляют формирование комплекса рецепторов TLR2, TLR6 и TLR1, распознающего липиды, липопептиды и липопротеины. Кроме того, как мы уже упоминали, насыщенные жирные кислоты распознаются рецептором TLR4. Таким образом, жирные кислоты могут участвовать в транспорте эндотоксина, а также модулировать функции рецепторов врожденного иммунитета.

Совокупность всех приведенных материалов достаточно убедительно показывает всю сложность взаимоотношений макро- и микроорганизмов, которое всегда происходит на фоне действия экзогенных факторов. Столь же очевидна весьма значимая роль кишечной микрофлоры в индукции воспалительного процесса и патофизиологических последствий реакций врожденного иммунитета. Представленные материалы указывают также на реальную возможность вмешательства в развитие этих нежелательных последствий. Речь идет о весьма благоприятном действии пробиотических препаратов, а в некоторых ситуациях и антибиотиков, применение которых может нормализовать состав микрофлоры кишечника и предупредить развитие ожирения, метаболических расстройств и других патологических процессов. Широкое применение пробиотиков и пребиотиков может привести к значительному улучшению здоровья населения.

#### Литература

1. Lederberg J. Infectious history // *Science*. - 2000. - Vol. 444. - P.287-293.
2. Collins C.D., Purohit S., Podolsky R.H., Zhao H.S., Schatz D. et al. The application of genomic and proteomic technologies in predictive, preventive and personalized medicine // *Vascul Pharmacol*. - 2006. - Vol. 45. - №5. – P. 258-267.
3. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ // *EMBO*. -2006. - Vol. 7. - №7. - P.688-693.
4. Бондаренко В.М., Гицбург А.Л., Лиходед В.Г. Роль инфекционного фактора в патогенезе атеросклероза // *Эпидемиол. инф. болезни*. - 2011. - № 2. – С.7-9.
5. Bäckhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice // *Proc.Nat. Acad. Sci. USA*. – 2007. - Vol.104. – №3. – P. 979–984.
6. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*. – 2006. - Vol. 444. - №7122. – P.1027–1031.
7. Zhang A., Zhang M., Wang S. et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice // *ISME J*. – 2010. - Vol.4. - №2. – P. 232–241.
8. Murphy E.F., Cotter P.D., Healy S. et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models // *Gut*. – 2010. - Vol.59. - №12. – P.1635–1642.
9. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes*. – 2007. - Vol. 56. - №7. – P. 1761–1772.
10. Davis J.E., Gabler N.K., Walker-Daniels J., Spurlock M.E. Tlr-4 deficiency selectively protects against obesity induced by diets high in saturated fat // *Obesity*. – 2008. - Vol. 16. - №6. – P.1248–1255, 2008.
11. Lassenius, K. H. Pietilainen, K. Kaartinen, et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation // *Diabetes Care*. – 2011. - Vol.34. - №8. – P.1809–1815.
12. Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Carvalho F.A. et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5 // *Science*. – 2010. - Vol.328. - №5975. – P.228–231.
13. Bjursell M., Admyre T., Göransson M. et al. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet // *Am. J. Physiol*. – 2011. - Vol. 300. - №1. – P. E211–E220.
14. Amar J., Chabo C., Waget A. et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment // *EMBO Mol. Med*. – 2011. - Vol. 3. - №9. – P.559–572.