

УДК 616.34-085

**МОДИФИКАЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ
КАК НОВЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОЖИРЕНИЯ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

К.А. Айтбаев, Р.К. Урумбаев

Представлены экспериментальные и клинические данные о взаимосвязи кишечной микробиоты (КМБ) и ожирения. Рассматриваются механизмы, посредством которых КМБ способствует развитию ожирения. Сделано заключение, что модификация КМБ может стать новым перспективным подходом к лечению и профилактике ожирения.

Ключевые слова: кишечная микробиота; ожирение; терапия; профилактика.

**MODIFICATION OF INTESTINAL MICROBIOTA
AS A NEW APPROACH TO THERAPY AND PREVENTION OF OBESITY
(REVIEW)**

K.A. Aitbaev, R.K. Urumbaev

Experimental and clinical data about relationship between intestinal microbiota (IMB) and obesity are submitted. The mechanisms through which IMB promotes development of obesity are considered. The conclusion was made that modification of IMB may become a new perspective approach to therapy and prevention of obesity.

Keywords: intestinal microbiota; obesity; therapy; prevention.

Введение. Похоже, прав был Гиппократ, утверждая еще за 400 лет до н. э., что “смерть сидит в нашем кишечнике”, а также, что “плохое пищеварение – путь ко всем болезням” [1]. И действительно, перечень болезней, в патогенезе которых кишечник, а вернее кишечная микробиота (КМБ), принимает непосредственное участие, за последнее десятилетие значительно возрос. Связано это как с развитием современных высокопроизводительных молекулярно-генетических методов видовой идентификации микроорганизмов (например, секвенирование 16S рибосомальной РНК), позволивших во много раз расширить спектр микробов, обитающих в нашем кишечнике, так и с ростом интереса исследователей к изучению не только желудочно-кишечных патогенов, но и симбионтных микроорганизмов. В результате удалось установить причастность симбионтной кишечной микробиоты к развитию многих патологических состояний и заболеваний. Например, важным событием последних лет (2011–2013 гг.) явилось установление способствующей роли кишечной микробиоты в развитии атеросклероза и его клинических осложнений. Еще ранее была показана связь кишечной микро-

биоты с ожирением и метаболическим синдромом. Имеются также сведения о том, что сахарный диабет, аллергия, неспецифический язвенный колит, колоректальный рак и болезнь Крона могут быть обусловлены частично изменениями в составе кишечной микробиоты. Одним словом, с каждым годом накапливается все больше данных за то, что здоровье человека во многом определяется стабильностью, т. е. “здоровьем” его микробиоты. В настоящем обзоре нами представлены данные о роли кишечной микробиоты в извлечении и хранении энергии, различиях в микробиоте стройных и тучных индивидов, а также о потенциально возможных методах модулирования кишечной микробиоты с целью терапии и профилактики ожирения.

Кишечная микробиота и ожирение
Эпидемия ожирения, эволюция человека и кишечная микробиота. На протяжении последних 25 лет распространенность ожирения в мире растет угрожающими темпами. Например, в США она повысилась на больше чем 75 %. В настоящее время около 2/3 популяции США имеют избыточный вес, а 1 из 3 мужчин – клиническое ожирение [2]. Аналогичная ситуация наблюдается и в других

странах мира, а также в республиках СНГ. В Кыргызстане, например, нарушениями жирового обмена различной степени страдает около 60 % взрослого населения [3]. Ожирение имеет серьезные последствия для здоровья, так как оно является важнейшим фактором риска развития таких хронических заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, дислипидемии, атеросклероз и его осложнения. Полагают, что частично эпидемия ожирения может быть связана с физиологическим “программированием” в ходе эволюционного процесса, направленным на создание запаса энергии через аккумуляцию его в жировую ткань. В далеком прошлом это гениальное изобретение природы было эволюционным преимуществом и позволяло человеку выживать в периоды вынужденного голодания. Однако в нынешние времена, когда пища стала более доступной для человека, эта сохранившаяся и направленная на защиту запасов энергии сложная **система регуляции баланса энергии** приносит не пользу, а страдания миллионам людей. Современные научные исследования свидетельствуют о причастности кишечной микробиоты к этой системе регуляции баланса энергии. В частности, на сегодняшний день имеются доказательства того, что:

- КМБ принимает участие в процессах извлечения и хранения энергии, повышая их эффективность;
- потенциальным механизмом, посредством которого КМБ повышает эффективность извлечения энергии из пищи, является расщепление кишечными микробами растительных полисахаридов, пищевых волокон, которые не перевариваются ферментными системами человека;
- фенотип ожирения связан с составом КМБ и меняется вместе с изменением состава КМБ;
- состав КМБ в раннем детстве является предиктором **развития** или **неразвития** ожирения в последующей жизни;
- диета может быстро изменять состав КМБ.

КМБ влияет на извлечение и хранение энергии, повышая ее эффективность. Современными исследованиями установлено, что желудочно-кишечный тракт человека содержит около 10 триллионов микробов, представляющих примерно 5000 видов [4]. При этом более 90 % всех бактерий относятся к классам *Bacteroides* и *Fermicutes*. Становление микробиоты происходит преимущественно в первый год ребенка и зависит как от генетических, так и средовых факторов, прежде всего диеты. В последующие годы КМБ взрослого человека уже отличается индивидуальностью и стабильностью.

Исследования, выполненные на протобионтных (стерильных) мышах, подтверждают роль кишечной микробиоты в процессах извлечения энергии из компонентов пищи и ее хранения. Так, Vached et al. [5] продемонстрировали, что введение 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 [6]. Эти данные дают основание полагать, что КМБ может быть одним из факторов, оказывающих влияние на развитие ожирения.

Потенциальный механизм, посредством которого КМБ повышает эффективность извлечения энергии из пищи. Полагают, что повышение эффективности извлечения энергии из пищи при ожирении происходит за счет продукции кишечными микробами короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Так, кишечная микрофлора расщепляет неперевариваемые углеводы с целью получения дополнительной энергии, продуцируя КЦЖК в форме ацетата (60 %), пропионата (25 %) и бутирата (15 %) [6]. Полученные в результате расщепления полисахаридов КЦЖК затем быстро абсорбируются в циркуляцию хозяина через кишечный эпителий и могут служить в качестве дополнительного источника энергии [5]. Роль кишечных бактерий в продукции КЦЖК четко продемонстрирована в наблюдениях, где стерильные крысы и мыши характеризовались весьма низкими уровнями кишечных КЦЖК с сопутствующим повышением непереваренных углеводов в фекальных выделениях [7].

Фенотип ожирения связан с составом КМБ и меняется вместе с изменениями состава КМБ. Углубленное секвенирование дистальной КМБ тощих мышей и их жирных собратьев показало различие в содержании бактерий двух главных классов – *Bacteroides* и *Furmicutes*. У мышей с ожирением было больше *Furmicutes* и меньше – *Bacteroides*, несмотря на одинаковую диету и двигательную активность. При исследовании метагенома мышей, наследственно предрасположенных к ожирению, оказалось, что у них больше генов, кодирующих энзимы, ответственные за расщепление неперевариваемых пищевых полисахаридов, а также генов, кодирующих энзимы, которые им-

портируют, метаболизируют и генерируют конечные продукты этих метаболических путей [6]. Подобные находки обнаружены и у мышей с ожирением, индуцированных диетой [8].

Аналогичные различия в кишечной микробиоте выявлены и у людей. Так, у индивидов с ожирением, включенных в программу исследования по снижению веса либо с помощью низкоуглеводной, либо низкожировой диеты, исходное отношение *Firmicutes/Bacteroides* было существенно выше, чем у нормальных контролей. Примечательно, что к концу исследования у лиц, успешно и стабильно снизивших свой вес, это отношение вернулось к норме [9].

Состав КМБ в раннем детстве как предиктор развития ожирения в последующие годы. Показано, что у людей относительный состав КМБ в раннем детстве является предиктором развития избыточного веса и ожирения в последующие периоды жизни. При сравнении образцов фекалий у 25 детей с избыточным весом или ожирением и 24 детей с нормальным весом количество бифидобактерий (ББ) в образцах фекалия в период раннего детства было значительно выше у детей, оставшихся с нормальным весом в возрасте 7 лет, тогда как значительное большее количество *Staphylococcus aureus* в раннем детстве определялось у детей, у которых в последующем развилось ожирение [10]. Другое исследование показало, что состав микробиоты по содержанию *Bacteroides* и *Staphylococcus* различается у беременных женщин с нормальным и избыточным весом: у женщин, имеющих избыточный вес во время беременности, относительно больше *Staphylococcus* [11]. Так как мать влияет на первоначальное формирование и последующее развитие микробиоты младенца, возможно, что это и есть один из механизмов, посредством которого склонность к ожирению передается от родителей к их детям. Данное предположение находит подтверждение в исследовании, где состав микробиоты младенцев был тесно связан с весом и приростом веса их матерей во время беременности [12].

Влияние диеты на КМБ. В недавно выполненном исследовании было показано, что вскармливание мышей обогащенной жирами диетой приводит к снижению в составе КМБ количества *Bacteroides* и увеличению *Firmicutes* [13]. При этом указанные изменения в составе микробиоты отмечались как у мышей с ожирением, так и без ожирения. Эти данные свидетельствуют о том, что именно диета является той побуждающей силой, которая вызывает изменения в составе КМБ. Примечательно, что изменения в составе КМБ при переходе от низкожировой растительной диеты

к обогащенной жирами диете происходят у мышей уже на другой день [14]. Кратковременные изменения в рационе питания у людей также сопровождались изменениями в составе КМБ, однако они в большей степени были характерны для стройных, а не тучных людей [15]. В частности, у худых индивидов пищевая нагрузка способствовала относительному повышению в составе КМБ числа *Firmicutes* и снижению *Bacteroides*, что повышало извлечение энергии. У субъектов же с ожирением этого не происходило. Следовательно, можно сделать вывод о том, что микробиота стройных и тучных индивидов различным образом отвечает на изменения в калорийном содержании пищи.

Модификация КМБ с целью терапии и профилактики ожирения

На состав КМБ, кроме диеты и антибиотиков, можно влиять посредством пробиотиков, пребиотиков и определенных хирургических вмешательств. Пробиотики, в отличие от антибиотиков, являются живыми, непатогенными микробами. Принятые внутрь в достаточном количестве, они могут проявлять терапевтический эффект. Пребиотики (фруктоолигосахариды, инулин) представляют собой неабсорбируемые, избирательно ферментируемые короткоцепочечные углеводы, которые способствуют целевым изменениям в симбиотных кишечных микробах. Наконец, с целью снижения веса применяются определенные хирургические процедуры (например, операция шунтирования желудка и др.), которые также изменяют состав кишечной микробиоты.

Антибиотики. Лечение антибиотиками снижает метаболическую эндотоксемию и содержание ЛПС в циркуляции у экспериментальных животных с ожирением [16], а также задерживает развитие диабета у крыс [17]. Однако, учитывая быстрое развитие лекарственно-устойчивых патогенов, к назначению антибиотиков с целью противодействия ожирению необходимо подходить очень осторожно. Кроме того, широкое использование антибиотиков в индустрии животноводства как средства повышения продуктивности свидетельствует, что терапия антибиотиками в целях снижения веса может иметь непредусмотренные последствия [18].

Пребиотики. Влияние пребиотиков на метаболические параметры изучались как в экспериментальных исследованиях на животных, так и у человека. Добавление олигофруктозы к стандартной или обогащенной жирами диете сопровождалось парадоксальным снижением у крыс потребления энергии, замедлением прироста веса и развития жировой массы [19, 20]. Этот эффект, по-видимому, обусловлен повышением в кишечни-

ке содержания бифидобактерий, которые снижают эндотоксемию, улучшают толерантность к глюкозе и нормализуют содержание в крови маркеров воспаления [21].

Пробиотики. Учитывая потенциальную роль кишечной микробиоты в метаболических нарушениях, резонно предполагать, что восстановление или добавление определенных микробных популяций может иметь полезный эффект. И действительно, введение пробиотических напитков гнотобионтным мышам, колонизированным инфантной микробиотой человека, вызывало значительные изменения в составе микробиоты, энергетическом гомеостазе, а также метаболизме липидов и аминокислот [22]. В исследовании Lee et al. [23] оценивалась эффективность *Lactobacillus rhamnosus* PL60, которая отличается способностью синтезировать конъюгированную линолевою кислоту. После 8 недель вскармливания, *L. rhamnosus* вызывал значительную редукцию веса тела и белой жировой ткани у мышей. Luoto et al. [24] изучали длительный эффект перинагальных пробиотиков на развитие ожирения у 159 беременных женщин, которые были рандомизированы либо на *L. Rhamnosus*, либо на плацебо за 4 недели до ожидаемых родов. Введение пробиотиков продолжалось вплоть до 6 месяцев постнатального периода. Отмечена двухфазная модель прироста веса: первая фаза включала эмбриональный период и 24–48 месяцев после рождения, вторая фаза – после 24–48-месячного возраста. Интервенция пробиотика модулировала прирост веса в период первой фазы, особенно среди детей, вес которых в старшем возрасте становился избыточным, но не влияла на прирост веса в период второй фазы.

Хирургические методы (шунтирование желудка). Считается, что механизм потери веса после операции шунтирования желудка заключается как в резком ограничении объема поступающей пищи в желудок, так и в значительном уменьшении площади всасывания пищевых веществ через слизистую тонкого кишечника. Однако данный механизм, как выяснилось, является несколько упрощенным. Исследования КМБ после операции шунтирования желудка показали, что данная хирургическая процедура также связана с изменениями в кишечной микробиоте, которые влияют на процессы извлечения и хранения энергии [25, 26]. Так, Zhang et al. [25] выявили значительное повышение количества H_2 -утилизирующих *Archea* у индивидов с ожирением по сравнению с лицами с нормальным весом или перенесшими операцию шунтирования желудка. *Firmicutes* доминировали у лиц с ожирением, но существенно уменьшались с пропорциональным повышением

*Gamma*proteobacteria у пациентов после операции шунтирования желудка.

Таким образом, накопленные на сегодня данные свидетельствуют, что кишечная микробиота играет важную роль в регуляции энергетического баланса и веса у животных и человека, влияя на развитие и прогрессирование ожирения и других метаболических нарушений. В этой связи модификация кишечной микробиоты, не заменяя диету и физические упражнения, может стать новым перспективным подходом к лечению и профилактике ожирения, не обладающим никакими побочными эффектами.

Литература

1. Hawrelak J.A., Myers S.P. The causes of intestinal dysbiosis: a review // Altern. Med. Rev. 2004. V. 9. P. 180–197.
2. Ogden C.L., Yanovski S.Z., Carroll M.D. et al. The epidemiology of obesity // Gastroenterology. 2007. V. 132. P. 2087–2102.
3. Султаналиева Р.Б. Распространенность сахарного диабета 2 типа и его основные факторы риска среди городских и сельских жителей Кыргызстана / Р.Б. Султаналиева, В.Г. Князева // Вестник КРСУ. 2014. Т. 14. № 4. С. 150–153.
4. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. The human microbiome project // Nature. 2007. V. 449. P. 804–810.
5. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. P. 15718–15723.
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. V. 444. P. 1027–1031.
7. Tremaroli V., Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism // Nature. 2012. V. 489. P. 242–249.
8. Turnbaugh P.J., Backhed F., Fulton I. et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome // Cell Host Microbe. 2008. V. 3. P. 213–223.
9. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S. et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // Nature. 2006. V. 444. P. 1022–1023.
10. Kalliomaki M., Collado M.C., Salminen S. et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight // Am. J. Clin. Nutr. 2008. V. 87. P. 534–538.
11. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K. et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women // A. J. Clin. Nutr. 2008. V. 88. P. 894–899.

12. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K. et al. Effect of mother's weight of infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. V. 92. P. 1023–1030.
13. Hildebrandt M.A., Hoffmann C., Sherill-Mix S.A. et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity // *Gastroenterology*. 2009. V. 137. P. 1716–1724.
14. Turnbaugh P.J., Ridaura V.K., Faith J.J. et al. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice // *Sci. Transl. Med.* 2009. V.1. P. 6–14.
15. Jumpertz R., Le D.S., Turnbaugh P.J. et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. V. 94. P. 58–65.
16. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice // *Diabetes*. 2008. V. 57. P. 1470–1481.
17. Brugman S., Klatter F.A., Visser J.T. et al. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? // *Diabetologia*. 2006. V. 49. P. 2105–2108.
18. Frank D.N. Growth and Development Symposium: promoting healthier humans through healthier livestock: animal agriculture enters the metagenomics era // *J. Anim. Sci.* 2011. V. 89. P. 835–844.
19. Cani P.D., Dewever C., Delzenne N.M. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats // *Br. J. Nutr.* 2004. V. 92. P. 521–526.
20. Cani P.D., Neyrinck A.M., Maton N. et al. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1 // *Obes. Res.* 2005. V. 13. P. 1000–1007.
21. Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F. et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia // *Diabetologia*. 2007. V. 50. P. 2374–2383.
22. Martin F.P., Wang Y., Sprenger N. et al. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model // *Mol. Syst. Biol.* 2008. V. 4. P. 157.
23. Lee H.Y., Park J.H., Seok S.H. et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linolic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice // *Biochim. Biophys. Acta*. 2006. V. 1761. P. 736–744.
24. Luoto R., Kalliomaki M., Laitinen K. et al. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2010. V. 34. P. 1531–1537.
25. Zhang H., DiBaise J.K., Zuccolo A. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. V. 106. P. 2365–2370.
26. Furet J.P., Kong L.C., Tap J. et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers // *Diabetes*. 2010. V. 59. P. 3049–3057.