



© Е.А. Корниенко

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. Более 500 млн людей на Земле имеют избыточный вес, эта «эпидемия» охватывает все страны, включая Россию, и наблюдается как у взрослых, так и у детей. Обычно это объясняют изменением образа жизни и характера питания современного человека, но под влиянием питания меняется и состав кишечной микробиоты. Участие микрофлоры в энергетическом и жировом обмене доказано в эксперименте на гнотобионтах. Заселение гнотобионтов микрофлорой от ожиревших особей способствовало развитию ожирения, независимо от диеты. Ожирение характеризуется слабой степенью хронического воспаления в жировой ткани, источником его может быть кишечная микробиота. Липополисахариды (ЛПС) Грам (–) кишечных бактерий через активацию TLR-4 являются главными инициаторами этого воспаления. Кишечная микробиота тучных и стройных отличается. При ожирении повышено количество клостридий и Грам (–) протеобактерий, снижено количество бактероидов и бифидобактерий. Ряд работ продемонстрировал возможность влияния пробиотиков, особенно бифидобактерий младенческих штаммов, на некоторые проявления метаболического синдрома, в частности уровень глюкозы, инсулина, холестерина.

Ключевые слова: ожирение; кишечная микробиота; пробиотики.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЗАИМОСВЯЗИ ОЖИРЕНИЯ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Более 500 млн людей на Земле имеют избыточный вес (индекс массы тела — $ИМТ = 25 - 29,9 \text{ кг/м}^2$) и 250 млн страдают ожирением ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$). Эта эпидемия охватывает как развитые, так и развивающиеся страны. Повсеместно отмечается рост распространенности ожирения и связанных с ним заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистую патологию, гипертоническую болезнь и неалкогольную жировую болезнь печени. Избыточный вес все чаще встречается и у детей, указывая на то, что эпидемия будет нарастать и дальше.

Ожирение развивается в результате нарушения энергетического баланса, то есть зависит от того, как организм регулирует поступление энергии, ее затраты и запасы. Поскольку голодание эволюционно представляет большую опасность для жизни, чем переедание, наши биологические системы направлены преимущественно против потери веса, а не против его увеличения (так называемый «генотип развития»). Но в результате экономического прогресса пища стала более доступной для человека, огромное разнообразие вкусной и высококалорийной пищи не требует больших физических затрат, проблема голодания сменилась проблемой потребления. За последние 30 лет диета существенно изменилась, став более калорийной, и увеличилась по количеству некоторых видов пищи. Так, ежедневный калораж взрослых американских мужчин и женщин увеличился соответственно на 6,9% и 21,7% [45]. Американцы сейчас едят меньше мяса и больше курицы, увеличилось потребление сладостей на основе кукурузы взамен свекловичного и тростникового сахара. Изменились методы технологической обработки и приготовления продуктов. Повышение поступления энергии на фоне снижения ее потребления — тенденция, свойственная современному обществу — традиционно объясняет нарастание ожирения.

Однако систематические изменения в составе пищевого рациона могут приводить к изменению кишечного микробиома. Так, сравнительное исследование кишечной микробиоты детей Буркина Фасо, ведущих первобытный образ жизни и питающихся богатой пищевыми волокнами пищей, и итальянских детей, получающих традиционную «западную» диету, показало, что ее состав существенно отличается в этих популяциях [12]. У детей Буркина Фасо доминирующим классом бактерий являются *Bacteroidetes*, а у итальянцев — *Firmicutes*. Диета через микрофлору может влиять на структуру человеческого генома. Иллюстрацией этого утверждения было обнаружение микробной β -порфириназы у японцев. *Zobellia galactanivorans* является свойственным морским обитателям членом семейства *Bacteroidetes* и может перерабатывать порфирин из багряных водорослей. Гомологичные *Z.galactanivorans* гены есть у представителя кишечной микрофлоры *Bacteroides plebeius*, который обнаружен только у японцев, но ни у одного из американцев.

УДК: 616.34-008.87:616-056.52

Вероятно, ген порфириназы из *Z. galactanivorans* или другой родственной бактерии был приобретен через горизонтальный путь передачи представителями резидентной микрофлоры японцев, которые употребляют морскую необработанную нестерильную пищу, а затем этот ген стал передаваться с микроорганизмами кишечника другим поколениям японцев, распространяясь в японской популяции вертикально [19].

До недавнего времени наши знания относительно состава кишечной микробиоты базировались на данных бактериологических исследований кала, возможности которых весьма ограничены. С развитием современных молекулярно-генетических методов знания существенно расширились. Секвенирование генов 16S рибосомальной РНК амплифицированных бактериальных нуклеиновых кислот, полученных из фекалий или биоптатов слизистой оболочки кишечника, позволило по-новому идентифицировать и классифицировать представителей кишечной микробиоты. Спектр обитателей оказался более разнообразным, чем предполагалось, были выявлены ранее неизвестные экосистемы. Установлено, что ЖКТ взрослого человека содержит примерно 10^{12} микроорганизмов в 1 мл содержимого, которые представлены приблизительно 1000 видов. В последних работах показано, что это число может быть гораздо больше — по крайней мере, 1800 родов и 15 000–36 000 видов бактерий [13]. Обитатели кишечника могут быть подразделены на 3 семейства: 1) эукариоты, содержащие ядерную мембрану, отделяющую геном от клеточного материала, 2) бактерии и 3) археа, которые относятся к прокариотам, лишенным ДНК-содержащего ядра. Доминирующим семейством являются бактерии (табл. 1).

Используя технику клонирования, Р. В. Eckburg с соавт. [15] установили, что доминирующими классами в кишечнике человека являются *Bacteroidetes*

и *Firmicutes*, они составляют более 90% всех бактерий, а среди археа доминирует *Methanobrevibacter smithii* — потребляющий водород метаноген.

Несмотря на ограниченные данные, касающиеся состава кишечной микрофлоры, доказано, что становление микробиоценоза происходит преимущественно в первый год жизни ребенка, при этом трансформация во взрослый биоценоз зависит от целого ряда генетических и внешних факторов, прежде всего — диеты и состояния ЖКТ. В дальнейшем кишечная микробиота взрослого человека отличается индивидуальностью и стабильностью [26]. Эта стабильность, вероятно, является следствием развития иммунологической толерантности к приобретенной в раннем возрасте микрофлоре, позволяющей распознавать ее в дальнейшем как свою, в отличие от микробов, проникающих в ЖКТ в более старшем возрасте, когда микробиоценоз в целом уже установился [38].

Нормальная кишечная микрофлора выполняет 3 основные важнейшие функции:

1. *Метаболическую*, переваривая различные пищевые ингредиенты и синтезируя новые, оказывая тем самым влияние на метаболизм макроорганизма в целом.
2. *Защитную*, способствуя укреплению кишечного барьера за счет укрепления межклеточных соединений, увеличения синтеза муцина и усиления процессов регенерации эпителия.
3. *Иммуногенную*, постоянно взаимодействуя с иммунной системой кишечника, регулируя иммунный ответ и способствуя формированию иммунологической толерантности.

Эти функции могут нарушаться в случае нарушения становления биоценоза и изменения его состава.

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

В 2010 г. был расшифрован каталог генов кишечной микробиоты 124 европейских жителей [31], он составил более 3,3 млн генов, то есть общий геном микробиоты кишечника превосходит геном человека примерно в 150 раз. Учитывая активное участие микробиоты в ассимиляции пищи, она может рассматриваться как метаболический «орган». Она активно участвует в расщеплении и продукции важных органических субстанций, которые затем могут влиять на обменные процессы организма-хозяина. Метаболические возможности микробиоты подстраиваются к особенностям макроорганизма, дополняя отсутствующие у человека функции. Прежде всего, кишечная микрофлора способна расщеплять растительные полисахариды, пищевые волокна, которые не перевариваются ферментными системами человека.

Таблица 1

Современные представления о составе кишечной микробиоты

Класс	Род
Bacteriae	
Firmicutes	<i>Ruminococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Enterococcus</i>
Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i>
Proteobacteria	<i>Desulfovibrio</i> <i>Escherichia</i> <i>Helicobacter</i>
Verrucomicrobia	
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i>
Cyanobacteria	
Synergistes	
Archaea	
Euryarchaeota	<i>Methanobrevibacter</i>

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) являются самым ярким примером участия микробиоты в обмене и влияния на иммунитет. Пищевые волокна не перевариваются в кишечнике, поскольку мы генетически не обладаем необходимым набором ферментов: гликозид-гидролаз и полисахарид-лиаз, необходимых для расщепления различных гликозидных связей, присутствующих в гликанах. Эти отсутствующие ферменты восполняются микрофлорой. КЦЖК являются важным энергетическим ресурсом для организма хозяина, обеспечивая более 10 % его энергопотребности. В раннем возрасте, когда основными представителями кишечной микробиоты являются бифидобактерии, среди КЦЖК доминирует ацетат, впоследствии, с увеличением доли облигатных анаэробов, возрастает количество бутирата и пропионата. КЦЖК оказывают воздействие и на иммунитет. Бутират усиливает регенерацию и снижает пролиферацию кишечного эпителия, а также модифицирует продукцию цитокинов Th-клетками и укрепляет плотность межклеточных соединений, что, в свою очередь, препятствует проникновению микрофлоры и предотвращает аберрантный воспалительный ответ. Продукция ацетата оказывает противовоспалительный эффект, благодаря воздействию на рецептор GPR43 [23]. Недавние исследования показали роль ацетата в усилении барьерных функций эпителия. КЦЖК могут регулировать ацетилирование лизиновых остатков — ковалентную модификацию белков, вовлеченных в различные сигнальные и метаболические процессы. Обсуждается роль ковалентных и нековалентных связей продуктов микробного происхождения на продукцию белков организмом хозяина, что может оказывать длительный импринтинг-эффект. Показано эпигенетическое воздействие ацетата и бутирата.

В серии экспериментов F. Backhed с соавт. [2] на примере нормальных и генетически модифицированных мышей выявлены способы влияния микробиоты на энергетические процессы и жировой обмен организма хозяина. Сравнивались гнотобионты (ГБ), обычные мыши (О) и гнотобионты, которые в течение 14 дней были колонизированы микрофлорой от обычных мышей (К). Взрослые О-мыши имели значительно большую массу жировой ткани (на 42 %), по сравнению с ГБ (по данным двойной энергетической рентгенологической абсорбциометрии). Вес жировых подвесок сальника у О-мышей был на 47 % выше. При этом потребление стандартного корма О-мышью было на 29 % меньше, чем у ГБ. 14-дневная колонизация гнотобионтов (К), которые имели параметры, аналогичные ГБ, приводила к быстрому нарастанию жировой массы (на 57 %) и массы жировых подвесок (на 61 %). Параллельно отмечено снижение потребления корма (на 27 %).

Исследование активности цикла трикарбоновых кислот в ткани мышц и печени К-мышей показало значительное их повышение, что свидетельствует об активации обменных процессов после колонизации. Несмотря на это, запасы высокоэнергетических фосфатов в тканях не увеличивались. Повышение энергопотребности без нарастания энергозапасов указывает на особый, сжигающий характер метаболизма.

Исследование уровня лептина (гормона, продуцируемого жировой тканью и отражающего содержание жира в адипоцитах) показало, что он увеличивается после колонизации пропорционально нарастанию жировой массы. Этот гормон снижает потребность в пище и повышает энергозатраты. При этом в крови отмечается повышение уровня глюкозы и инсулина, а также нарастает инсулинорезистентность, определяемая по тестам толерантности к глюкозе и инсулину. Глюкоза и инсулин усиливают процессы липогенеза в печени. Уровень триглицеридов в печени у К-мышей увеличивался в 2,3 раза. ПЦР-анализ показал увеличение в печени двух ферментов, способствующих синтезу жирных кислот (ЖК) *de novo*: ацетил-коэнзим-А-карбоксилазы (ACC1) и синтетазы ЖК (Fas). Два фактора транскрипции (SREBP-1 и ChREBP) регулируют липогенетический ответ гепатоцитов на инсулин и глюкозу и действуют синергически. ПЦР-анализ показал, что у К-мышей отмечается повышение ChREBP-ПНК и, несколько в меньшей степени — SREBP-1-ПНК. С помощью кишечного лаважа было получено прямое доказательство, что микробиота активирует также всасывание моносахаридов.

Таким образом, кишечная микрофлора обеспечивает расщепление растительных полисахаридов, всасывание сахаров в кишечнике и поступление их в печень, а также усиливает процессы липогенеза в печени за счет активации липогенных ферментов (рис. 1).



Рис. 1. Механизмы ожирения, обусловленные кишечной микробиотой

Липопротеин-липаза (ЛПЛ) является ключевым регулятором освобождения ЖК из богатых триглицеридами липопротеинов в мышцах, сердце и жировой ткани. Увеличение активности ЛПЛ усиливает захват ЖК клетками и накопление триглицеридов в адипоцитах. В белом жире активность ЛПЛ повышается после еды. У К-мышей активность ЛПЛ в эпидидимальной жировой ткани повысилась на 122 %, а в сердце — на 99 %. Ингибитором ЛПЛ в буром и белом жире является Fiaf (ангиопоетин-подобный белок, или индуцированный голодом адипоцитарный фактор). Колонизация ГБ-мышей способствует снижению активности Fiaf в кишечнике, но не в печени и белом жире, это снижение происходит в дифференцированных энтероцитах ворсинок и отражает процесс созревания эпителия тонкой кишки под воздействием микрофлоры. Эти данные свидетельствуют о том, что микробиота усиливает опосредованное ЛПЛ включение триглицеридов в адипоциты за счет подавления ее ингибитора Fiaf.

В другой работе F. Backhed с соавт. [3] на основании исследования мышей-гнотобионтов, получавших западную диету, богатую жирами и углеводами, были определены 2 механизма, которые усиливают метаболизм жирных кислот:

1. Повышение уровня Fiaf стимулирует продукцию коактиватора PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), который усиливает экспрессию генов, контролирующих окисление жирных кислот в митохондриях.
2. Повышение АМФ-активированной протеинкиназы (АМПК) — фермента, который функционирует как датчик расхода топлива, регулируя энергетический статус клетки. Он активируется при увеличении соотношения АМФ/АТФ в клетке, приводя к уменьшению потребления АТФ за счет подавления энергетического анаболического пути и увеличивает АТФ-генерирующий катаболический путь (окисление жирных кислот) [21]. Повышение активности АМПК (например, при голодании, а также у гнотобионтов) сопровождается усилением окисления ЖК в скелетных мышцах и печени и создает большую зависимость от поступления жиров. Заселение кишечника микрофлорой смещает энергообмен в сторону углеводов, как предпочтительных для бактерий источников энергии.

Эти данные подтверждают, что кишечная микробиота может воздействовать на обе стороны энергетического баланса организма: получение энергии из пищи, а также ее потребление и создание запасов энергии.

В экспериментальном исследовании P.J. Turnbaugh с соавт. [41] у генетически предрасположен-

ных к ожирению лептин-дефицитных мышей были обнаружены особенности генотипа микробиоты, в частности, выявлены гены, кодирующие ферменты, расщепляющие непереваримые полисахариды. Авторы также наблюдали увеличение продуктов этой ферментации (ацетата и бутирата) в кишечнике и уменьшение потерь калорий с калом у ожиревших мышей. Пересадка микрофлоры от этих ожиревших мышей к обычным гнотобионтам привела к большей экстракции калорий из пищи, чем у таких же животных, колонизированных микрофлорой от обычных, не ожиревших мышей. Через 2 недели у первых наблюдалась отчетливая тенденция к более быстрой динамике веса и накоплению жировой ткани (47 % против 27 %). При равном количестве корма различие в поступлении калорий составило 2 % калоража. Эти данные еще раз подтвердили участие кишечной микрофлоры в энергетическом обмене и значение микробной составляющей в общем патогенезе ожирения.

Индивидуальные различия энергообмена, наблюдаемые у людей, объясняют факт, что многие пациенты страдают ожирением, несмотря на относительно небольшое потребление пищи. Это, в частности, может быть следствием индивидуального состава кишечного микробиома, определенные характеристики которого могут предрасполагать к ожирению.

ИММУНОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ. ХРОНИЧЕСКОЕ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Кишечная микробиота посредством различных механизмов, в частности, через систему распознающих эпителиальных рецепторов (Toll-like receptors, TLR) постоянно взаимодействует с иммунной системой кишечника. Известно 11 типов TLR, каждый из которых распознает определенный микробный паттерн. TLR4 распознают липополисахариды (ЛПС), наиболее свойственные аэробным Грам (–) бактериям, другие TLR активируются микробными липопротеинами, флагеллинами, РНК, ДНК. Метаболические и иммунные процессы также взаимосвязаны. Так, мыши с дефектом TLR4 устойчивы к развитию хронического воспаления и инсулинорезистентности, несмотря на употребление большого количества жиров, что подтверждает важную роль ЛПС и Грам (–) микрофлоры в генезе метаболического синдрома. Мыши с генетически детерминированным дефектом TLR5 (распознающим флагеллины), напротив, страдают гиперфагией и развивают метаболический синдром [5]. Это сочетается с изменением характера кишечной микрофлоры, а трансплантация этой флоры от TLR5-дефицитных мышей к обычным

гнотобионтам способствует развитию у них ожирения и инсулинорезистентности. Эти данные подтверждают возможность влияния иммунной системы на метаболизм через микробиоту.

Ожирение сопровождается повышением уровня маркеров воспаления в жировой ткани и повышением в крови уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-17, IFN- γ). В отличие от ожиревших особей, в жировой ткани тощих мышей обнаруживаются лишь популяции иммуносупрессивных Treg-клеток, которые препятствуют развитию воспаления [16]. Мыши, дефицитные по СС-хемокиновому рецептору 2 (Ccr2), с ожирением, индуцированным потреблением высококалорийной богатой жирами пищи, не развивают выраженной макрофагальной инфильтрации жировой ткани и при этом имеют лучшую толерантность к глюкозе, чем мыши с ожирением из группы контроля [18]. Блокада TNF- α или расходование Treg-клеток, используя анти-CD3 моноклональные антитела, предотвращает развитие ассоциированной с ожирением инсулинорезистентности у мышей с ожирением, индуцированным диетой.

Становится все более очевидным, что хроническое воспаление низкой степени активности является основной причиной развития инсулинорезистентности. P.D. Cani с соавт. [6] выдвинули гипотезу, согласно которой ЛПС Грам (–) кишечных бактерий действуют как триггеры этого воспаления, способствуя развитию на фоне богатой жирами «западной» диеты метаболического синдрома. В серии экспериментов на мышах, получавших богатую жирами пищу, авторы показали, что:

1. жирная пища усиливает эндотоксемию и определяет, какая микробная популяция будет доминировать в кишечнике, при этом отмечается повышение соотношения Грам (–) к Грам (+) микробам;
2. подкожное введение ЛПС в течение 4 недель повышает уровень инсулина и глюкозы в крови, аналогично таковому при употреблении жирной пищи, то есть также индуцирует развитие ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа;
3. уровень ЛПС в крови коррелирует с уровнем инфильтрации жировой ткани макрофагами и инсулинемии.

На фоне метаболической эндотоксемии повышается уровень провоспалительных цитокинов в крови через CD-14-зависимый механизм. CD-14 обеспечивает связывание ЛПС с поверхностью иммунных клеток и является триггером секреции провоспалительных цитокинов [43]. Устранение CD-14 снимает и проявления метаболического синдрома.

Гнотобионты имеют более низкий уровень провоспалительных цитокинов в крови и низкую инфильтрацию жировой ткани макрофагами, а также лучшую толерантность к глюкозе [33].

Предполагается существование 2 механизмов поступления ЛПС из кишечника в кровь: 1) интрацеллюлярно — в составе хиломикрон и 2) парацеллюлярно — через межклеточные промежутки. Оба этих механизма отнюдь не исключают друг друга и могут сосуществовать. Всасывание хиломикрон усиливается при стимуляции ЖК, уровень которых повышен при ожирении и употреблении избыточного количества жиров [17]. При ожирении в сыворотке крови повышен уровень свободных жирных кислот (СЖК), которые активируют провоспалительный ответ [34]. Однако до недавнего времени было неизвестно, как СЖК активируют внутриклеточный воспалительный сигнал в разных тканях. Н. Shi с соавт. [39] обнаружили, что СЖК активируют TLR4 в адипоцитах и макрофагах. То есть ожирение вызывает повышение СЖК, а они, в свою очередь, активируют TLR4 и индуцируют метаболическое воспаление.

Парацеллюлярный транспорт ЛПС усиливается при хроническом воспалении и нарушении защитного кишечного барьера. Снижение электрического сопротивления кишечного эпителия и уровня белков, обеспечивающих плотность межклеточных соединений (окклюдина и зонулина-1), наблюдается у мышей с генетически детерминированным ожирением [4], это коррелирует с уровнем эндотоксемии. Назначение антибиотиков и пребиотиков приводило к улучшению показателей проницаемости кишечного эпителия, снижению уровня ЛПС, провоспалительных цитокинов в крови и признаков стеатогепатита у экспериментальных животных [9].

Подобные данные получены и в клинических наблюдениях. Больные сахарным диабетом 2-го типа имели более высокий уровень ЛПС, чем здоровые. Лечение пациентов полимиксином В, антибиотиком, специфически подавляющим Грам (–) микроорганизмы, редуцировало экспрессию ЛПС и проявления стеатогепатита [13].

Используя костномозговые химеры, М. Saberi с соавт. [35] показали, что активация TLR4 необходима для привлечения макрофагов в жировую ткань и развития инсулинорезистентности. Воспаление способствует развитию инсулинорезистентности за счет фосфорилирования инсулинорецептора 1 при активации посредством TNF- α протеин-киназы JNK1 и, возможно, I κ B-киназы- β (IKK- β), протеин-киназы-С и mTOR. Прерывание в эксперименте сигнального пути с участием JNK1 и NF- κ B предотвращает развитие инсулинорезистентности [5]. Но это не исключает

ет возможности существования других сигнальных механизмов. Другие провоспалительные молекулы микробного происхождения, например, пептидогликаны, липопротеины или флагеллины, могут связываться с другими распознающими рецепторами. Так, недавно было продемонстрировано значение пептидогликанов кишечной микрофлоры и распознающих их NOD1 рецепторов в активации нейтрофилов, что не исключает их участия в развитии метаболического синдрома. Эти данные подтверждают, что кишечная микрофлора, в зависимости от состава, может либо способствовать, либо препятствовать воспалительному иммунному ответу, который, в свою очередь, инициирует метаболические дисфункции.

СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Кишечная микробиота стройных и тучных отличается по составу, что было продемонстрировано как в экспериментах на животных, так и в клинических наблюдениях за людьми. Когортное исследование пар близнецов, проведенное в США, показало, что филогенетический состав микрофлоры кишечника и экспрессия микробных генов, вовлеченных в разные метаболические процессы, отличается у стройных и страдающих ожирением пар [29].

Микробиота слепой кишки мышей с ожирением, изученная с помощью ПЦР по последовательности генов 16S рРНК, отличалась от особей с нормальным весом, несмотря на одинаковое питание. У ожиревших мышей было на 50% снижено количество *Bacteroidetes* при соответственно более высоком количестве *Firmicutes*, при этом количество отдельных представителей данных классов внутри групп животных существенно не отличалось [25].

Серийный мониторинг состояния фекальной микробиоты у 12 пациентов с ожирением на фоне диетической программы, направленной на похудание, был проведен в течение года R. E. Ley с соавт. [26]. Диета предусматривала снижение либо жиров, либо углеводов. Как и в эксперименте на животных, в начале исследования кишечная микрофлора людей с ожирением, в сравнении с контрольной группой, отличалась снижением *Bacteroidetes* и повышением *Firmicutes*. После снижения веса наблюдалось повышение количества *Bacteroidetes* и снижение *Firmicutes*, причем степень этих изменений микробиоты коррелировала с процентом потери веса, но не с количеством потребляемых с пищей калорий. *Bacteroidetes* составляли 3% кишечной микрофлоры до начала терапии и примерно 15% — после успешного снижения веса. Не достаточно ясно, почему при ожирении наблюдается увеличение *Firmicutes*. Этот класс содержит более 250 родов и имеет разнообразные метаболические свойства. Например,

многие входящие в этот класс виды бацилл относятся к факультативным аэробам, а клостридии — к облигатным анаэробам. Такое разнообразие видов внутри класса *Firmicutes* может способствовать более эффективному и полному извлечению энергии из потребляемой человеком пищи.

Хотя *Bacteroidetes* и *Firmicutes* доминируют в кишечном микробиоценозе, там также обитают метаногенные *Archaea*. Обусловленный ими метаногенез повышает эффективность ферментации полисахаридов, утилизируя водород и другие продукты бактериального метаболизма. Образование метана сопряжено с большими электронными и энергетическими потоками, но эта энергия в дальнейшем не может быть утилизирована макроорганизмом. К примеру, для достижения лучших весовых прибавок при выращивании телят стараются подавить метаногенез. В отличие от животных, у которых преобладают утилизирующие ацетат метаногены, например, виды *Methanosarcina*, у человека чаще встречаются водород- и формат-окисляющие виды *Methanobrevibacter*, поэтому ацетат и бутират, продуцируемые бактериями в кишечнике, не потребляются этими метаногенами. Утилизируя водород и формат, *Methanobrevibacter* может содействовать микробному содружеству, продуцировать еще больше ацетата и бутирата, являющихся важным источником энергии и углерода для эпителия толстой кишки. В результате такого бактериально-археального синтропизма поступление энергии в организм человека может даже возрастать.

Для лучшего понимания взаимодействия разных микроорганизмов D. S. Samuel и J. I. Gordon [36] колонизировали мышей-гнотобионтов *Methanobrevibacter smithii*, *Bacteroides thetaiotaomicron* или обоими. *Bacteroides thetaiotaomicron* — представитель облигатной кишечной микрофлоры, метаболизирующий гликаны и позволяющий расщеплять непереваримые полисахариды, способствуя поступлению дополнительной энергии. *Methanobrevibacter smithii* — наиболее часто встречающийся у человека представитель класса *Archaea*, составляющий примерно 10% среди всех анаэробов кишечника. Исследование показало, что совместная колонизация гнотобионтов обоими микробами повышает эффективность экстрагирования энергии из употребляемых полисахаридов и отложение жира при этом выше, чем при колонизации каждым из данных микробов в отдельности. Более того, *M. smithii* влияет на метаболизм *B. thetaiotaomicron*, способствуя потреблению им главным образом содержащих фруктозу полисахаридов, с последующим расщеплением их на несколько субстанций, включая формат, который и является источником

энергии для *M. smithii*. Эти данные подтверждают энергетическое значение симбиоза отдельных представителей кишечного микробиома, а также потенциальную возможность коррекции энергетического баланса, когда один микроб потребляет энергетические субстанции, образующиеся в результате метаболизма другого.

Изучение некоторых свойств бактериоидов проливает свет на основы формирования нормальных симбиозов уже в детском возрасте, в частности с участием младенческих штаммов бифидобактерий. Бактериоиды составляют примерно 25% всей микробной популяции кишечных бактерий, одним из доминирующих видов среди них является *B. thetaiotaomicron*. Он участвует в развитии капиллярной сети подслизистого слоя, укрепляет защитный слизистый барьер, стимулирует выработку клетками Панета белка Ang4, который секретируется в просвет кишки и оказывает бактерицидное действие [44]. *B. thetaiotaomicron* обладает специальными системами SusC и D, он способен более активно, чем другие виды, расщеплять полисахариды. Он содержит больше гликозилгидролаз, чем другие прокариоты, при этом не содержит адгезины, флагеллины и другие белки, способные активировать воспаление. Определенные свойства *B. thetaiotaomicron* предполагают существование иерархической и содружественной нутриционной сети кишечной микробиоты. Например, *B. longum* не имеет гомологов SusC, но обладает 8 транспортерами для импорта олигосахаридов (больше, чем в любом другом геноме среди прокариот) и фосфотрансферазной системой — PTS [44]. Она обеспечивает фосфорилирование углеводов для транспорта с получением энергии для этого от фосфоэнолпирувата. Поэтому в кишечнике *B. thetaiotaomicron* может существовать как доминирующий штамм, поскольку способен расщеплять большинство гликозидных связей, подготавливая питательную смесь для других микробов, таких как *B. longum*, которая менее приспособлена к перевариванию полисахаридов, но хорошо усваивает более простые сахара. Это создает симбионтные отношения между этими микробами. *B. thetaiotaomicron* имеет 12 генетических кластеров, усиливающих транскрипцию генов, в основном, направленных на утилизацию полисахаридов и мукополисахаридов. *B. longum* обладает в основном негативной регуляцией: 62 из 83 ее регуляторов транскрипции репрессивны. Поэтому сосуществование *B. thetaiotaomicron* и *B. longum* создает сбалансированную энергетическую систему, которая не способствует излишнему поступлению энергии в организм хозяина, то есть не способствует развитию ожирения.

В отличие от бифидобактерий и бактериоидов, протеобактерии (Грам (–) аэробы), имеют другие метаболические свойства. По размеру генома они могут быть сходны с *B. thetaiotaomicron*, но не имеют SusC/D гомологов и большинство транспортных систем предназначены для транспорта аминокислот, а не сахаров. Поэтому они не могут состоять в симбиозе с бактериоидами и бифидобактериями.

Как уже указывалось выше, Грам (–) бактерии способствуют развитию эндотоксемии, стимулируют TLR4 посредством ЛПС, инициируя и поддерживая слабое хроническое воспаление, лежащее в основе метаболического синдрома. В отличие от них, бактериоиды и бифидобактерии способствуют укреплению кишечного барьера, снижению проницаемости. Ни бифидобактерии, ни бактериоиды не оказывают провоспалительного действия, не вызывают эндотоксемии.

Обогащенная жирами диета нарушает состав кишечной микробиоты, в частности уменьшает количество бифидобактерий, снижение жиров и увеличение углеводов способствует росту бифидофлоры. У мышей, которые получали богатую жирами диету вместе с ФОС, восстанавливалась популяция бифидобактерий и снижался уровень эндотоксинемии [7]. Это наблюдение указывает, что бифидобактерии, укрепляя кишечный барьер и снижая проницаемость, снижают эндотоксемию и уровень провоспалительных цитокинов.

Недавнее исследование А. Schwartz с соавт. [37] микробиоты 98 людей, по данным ПЦР в реальном времени, выявило скорее тенденцию к увеличению *Bacteroidetes* у людей с избыточным весом и снижение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* с 3,3 у стройных до 1,2 при ожирении. При этом отмечено снижение метанопродукторов (*Methanobrevibacter* с 8,0 до 6,2) и бифидобактерий (с 8,7 до 8,3). Эти данные указывают на значение не столько отдельных представителей кишечной микробиоты, сколько симбиозов. Конечным результатом измененных биоценозов при избыточном весе и ожирении становится увеличение извлечения энергии из пищи. Это было также продемонстрировано в данном исследовании. Авторы показали, что общий уровень КЦЖК возрастает с 84,6 ммоль/л в норме до 103,9 ммоль/л при ожирении. При этом меняется соотношение КЦЖК с относительным увеличением доли пропионата (на 41%) и значительно меньшим нарастанием ацетата (18%). Поскольку ацетат является основным продуктом метаболизма бифидобактерий, это может отражать качественное изменение микробного содружества с относительным снижением количества бифидобактерий.

Сходные результаты были получены в исследовании состава кишечной микробиоты у беременных женщин с ожирением и избыточными весовыми прибавками в течение беременности, проведенном М.С. Collado с соавт. [11]. ИМТ женщин коррелировал с повышенным количеством клостридий, бактероидов и стафилококков, их количество нарастало к третьему триместру беременности. Большее количество бактероидов отмечено у женщин с избыточными весовыми прибавками в течение беременности. При этом количество бифидобактерий у женщин с избыточным весом было ниже, чем у стройных. Поскольку первичная колонизация кишечника новорожденных происходит под влиянием кишечной, вагинальной, кожной флоры матери и грудного молока, которое содержит штаммы бактерий, транслицированные из кишечника матери, состав материнской кишечной микробиоты может оказывать влияние на формирование микробиоты ребенка.

СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОЖИРЕНИЯ

Первичная колонизация ЖКТ новорожденного происходит при прохождении родовых путей матери. После рождения ребенок подвергается воздействию множества микробов окружающей среды, поэтому в первые дни в кишечнике новорожденных доминируют аэробные протеобактерии. Выше обсуждался провоспалительный потенциал этих микробов, колонизация ими сопровождается развитием слабого воспаления в кишечнике ребенка. Под влиянием грудного вскармливания и содержащихся в молоке микробов, прежде всего — бифидобактерий младенческих штаммов, уже к 5–10-му дню доминирующими представителями кишечной микробиоты новорожденного становятся бифидобактерии. Они составляют от 60 до 91 % микробиоты детей на грудном вскармливании и около 50 % — на искусственном [14]. Их уникальные свойства способствуют формированию иммунологической толерантности, снижению активности воспаления, укреплению кишечного защитного барьера. В отличие от детей на грудном вскармливании, кишечная микробиота детей на искусственном вскармливании более вариабельна, у них более длительно персистируют энтеробактерии и энтерококки. После введения прикорма состав микробиоты кишечника постепенно приобретает черты микробиоценоза взрослого типа. Возрастает количество облигатных анаэробов, в частности бактероидов.

Симбиотные взаимоотношения бифидобактерий и бактероидов, которые описаны выше, позволяют взаимовыгодно сосуществовать бактериям основ-

ных классов без образования избыточной энергии и в то же время сохраняя необходимый толерогенный потенциал, свойственный бифидобактериям. Это предотвращает развитие и поддержание хронического воспаления и эндотоксемии, играющих важную роль в развитии инсулинорезистентности и метаболического синдрома. Недостаток бифидобактерий, сложившийся на самых ранних этапах формирования кишечной микробиоты, может оказывать влияние на метаболические и иммунологические процессы, способствуя формированию ожирения.

Становление кишечной микробиоты новорожденных в западных странах характеризуется в настоящее время целым рядом особенностей [1]:

- медленным становлением бифидобактерий;
- длительным персистированием аэробов (протеобактерий);
- немногочисленной и нестабильной микробиотой.

Это нарушает процессы иммунологической адаптации, формирования толерантности, способствует повышенной проницаемости защитного кишечного барьера и поддержанию воспаления слабой степени. Многочисленные исследования подтвердили значение раннего этапа колонизации кишечника для формирования в дальнейшем аллергических и аутоиммунных заболеваний. С учетом роли кишечной микробиоты и в энергетическом обмене, ожирение также может быть включено в этот ряд «болезней цивилизации».

Данная гипотеза была подтверждена в проспективном исследовании М. Kalliomaki с соавт. [22], в котором с помощью современных молекулярно-генетических методов FISH и поточной цитометрии была показана связь снижения младенческих штаммов бифидобактерий у детей на первом году жизни и развития ожирения в дальнейшем. У 159 детей в возрасте 6 и 12 мес. была исследована микробиота, а в возрасте 7 лет из этой когорты выбраны 25 детей с ожирением. Данные исследования их кишечной микробиоты, проведенные в возрасте 6 и 12 мес., сопоставлены с аналогичными данными других детей когорты. Оказалось, что в возрасте 6 и 12 мес. у детей, развивших в дальнейшем ожирение, был существенно снижен уровень младенческих штаммов бифидобактерий: *B. longum* и *B. breve*.

В исследовании М.С. Collado с соавт. [10] показано влияние ИМТ матери перед беременностью и ее весовых прибавок во время беременности на становление микробиоты ребенка в течение первых 6 мес. жизни. Была выявлена прямая корреляция между ИМТ матери и количеством бактероидов, клостридий и стафилококков у ребенка. Ожирение матери и избыточные весовые прибавки

во время беременности сочетались с низким уровнем бифидобактерий у ребенка. При количественной оценке ПЦР была выявлена корреляция между ИМТ и микробным числом бифидобактерий: у детей от матерей с избыточным весом оно составило 9,51 (9,34–10,38), с нормальным — 10,3 (9,85–10,6). Количество *S. aureus* было большим при избыточном весе: 7,95 (7,24–8,08) против 6,52 (6,27–7,02). У детей, рожденных от женщин с ожирением, чаще выявлялась *Akkermansia muciniphila* (56,2% против 23%) и *C. difficile*, как в возрасте 1 мес. (31,2% против 3,8%), так и в 6 мес. (81,2% против 23,1%).

Большой вес ребенка в течение первых месяцев жизни был связан с более высокой концентрацией *Cl. coccoides*, при нормальном весе было выше количество бифидобактерий и их соотношение с клостридиями. Таким образом, более высокое количество бифидобактерий, особенно младенческих штаммов, наблюдается у детей от матерей с нормальным весом, нормальной весовой прибавкой в течение беременности и у детей с меньшими весовыми прибавками к 6 мес. жизни. Обратная тенденция прослеживается для клостридий: их количество повышено при избыточном весе, избыточных прибавках веса во время беременности и у детей с большими весовыми прибавками к 6 мес. жизни. Данное исследование показало высокое содержание *A. muciniphila* у детей от матерей с ожирением, этот микроб способен переваривать слизь и повышать проницаемость слизистого кишечного барьера. *C. difficile* превалировала у детей от матерей с ожирением, этот микроб способен вызывать воспалительную реакцию в кишечнике, обладает рядом токсинов и выявляется не только при аллергии и ожирении, но и при целом ряде кишечных заболеваний. Как для аллергиков, так и для детей с ожирением, характерно повышение *S. aureus*. Это еще раз подчеркивает возможную связь микробиоты, нарушения кишечного барьера, воспаления и ожирения.

Высокий уровень бифидобактерий младенческих штаммов уменьшает процессы воспаления в кишечнике. Важно учитывать и состав бифидобактерий: взрослые штаммы (*B. longum subsp. longum*, *B. adolescentis*, *B. pseudocatenulatum*) оказывают противовоспалительное действие, способствуют Th2 иммунному ответу, свойственному аллергии, в то время как младенческие (*B. longum subsp. infantis*, *B. animalis subsp. lactis*) могут сбалансировать иммунный статус, обладая иммунорегулирующим, толерогенным эффектом [22]. При ожирении наблюдается превалирование взрослых штаммов и снижение младенческих, а соотношение бифидобактерий к клостридиям снижается. Это снижение становится особенно очевидным к 6 мес. возрасту. Подобная тенденция относительного снижения бифидобактерий может

указывать на повышение риска развития ожирения в дальнейшем, а также риска аллергических заболеваний. Понимание этих механизмов в становлении кишечной микробиоты и важной роли бифидобактерий младенческих штаммов в формировании метаболических и иммунных функций открывает перспективы для возможной ранней профилактики ожирения и метаболического синдрома. Модификация кишечной микробиоты может стать новым терапевтическим подходом в лечении ожирения, не обладающим никакими побочными эффектами.

МОДИФИКАЦИЯ МИКРОБИОТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение сопровождается не просто отложением жира, но и слабо выраженным хроническим воспалением и инсулинорезистентностью. Эта триада, возможно, может быть откорректирована через воздействие на кишечную микробиоту. Как известно, существуют два основных способа коррекции кишечной микробиоты: применение про- и пребиотиков.

В 2 недавних исследованиях изучалась эффективность *пребиотиков* — фруктоолигосахаридов (ФОС). Экспериментальные крысы питались обычной или богатой жирами пищей [8], добавление ФОС редуцировало потребление энергии и аппетит, уменьшало весовые прибавки и массу жировой ткани. При этом наблюдалось изменение уровня эндогенных кишечных пептидов, регулирующих аппетит и метаболизм. Эти данные несколько противоречат ранее обсуждаемым, согласно которым непереваримые полисахариды могут служить источником дополнительной энергии, извлекаемой в процессе их микробной ферментации. Возможно, эти противоречия объясняются тем, что пребиотики способствуют не просто общему микробному росту, а селективной модуляции кишечной микробиоты, увеличению определенных видов бактерий, в частности бифидобактерий. В исследовании P. D. Cani с соавт. [7] продемонстрировано снижение эндотоксемии у мышей, получавших ФОС, причем степень снижения имела обратную корреляцию с нарастающим уровнем бифидобактерий в кишечнике этих животных. Количество бифидобактерий коррелировало также с улучшением толерантности к глюкозе, индуцированной глюкозой секрецией инсулина и общим уровнем воспалительной активности. Применение пребиотиков у ApoE-/- мышей в течение 16 недель приводило к изменению состава кишечного микробиоценоза и уменьшению размеров атеросклеротических бляшек на 35% [32].

Пробиотики могут также быть перспективными в лечении больных, страдающих ожирением. Однако не все имеющиеся в настоящее время пробиоти-

ческие штаммы могут применяться с равной эффективностью. В исследовании Н.У. Lee с соавт. [24] не было получено убедительных доказательств эффективности *Lactobacillus rhamnosus* PL60, которая отличается способностью синтезировать конъюгированную линолевую кислоту. Экспериментальные животные несколько снизили темп весовых прибавок, но изменений энергетического баланса и уменьшения размеров адипоцитов в жировой ткани отмечено не было. L. Portugal с соавт. [30] не получили уменьшения размеров атеросклеротических бляшек после назначения экспериментальным ApoE^{-/-} мышам *Lactobacillus delbrueckii*. Однако систематическое употребление йогурта, содержащего *L. gasseri*, в течение 12 недель способствовало снижению веса у пациентов с ожирением [20]. Перинатальное назначение беременным и кормящим матерям *L. rhamnosus* GG препятствовало избыточным весовым прибавкам в первые 3 года жизни ребенка, но не имело значения в дальнейшем [27]. J. L. Sonnenburg с соавт. [40] колонизировали гнотобионтов *B. thetaiotaomicron* и *Bifidobacterium longum*. Когда *B. thetaiotaomicron* сочетался с *B. longum*, ряд полисахаридов, намеренных к деградации, утрачивался, что в конечном итоге снижало поступление энергии, причем это не зависело от генотипа хозяина. F. P. J. Martin с соавт. [28] провели исследование на гнотобионтах, колонизированных человеческой младенческой микрофлорой с дополнительным назначением пробиотиков, и показали, что пробиотики оказывают воздействие на организм хозяина, а изменения микробиома при этом сопровождаются метаболическими изменениями во многих тканях, влияя на энергетический, жировой и аминокислотный обмен.

Таким образом, применение про- и пребиотиков в профилактике и лечении ожирения продемонстрировало обнадеживающие результаты. Важность формирования симбиозов с участием бифидобактерий была подтверждена рядом исследований. При этом необходимо учитывать характер штамма бифидобактерий, поскольку только младенческим штаммам, в отличие от взрослых, свойственны толерогенные и противовоспалительные свойства. Учитывая это и понимая важность ранних этапов становления кишечной микробиоты, следует подчеркнуть важность простых мер ранней профилактики ожирения, как и других «болезней цивилизации». Это:

- естественные роды;
- раннее прикладывание к груди;
- исключительно грудное вскармливание в течение первых 4–6 мес. жизни;
- при отсутствия молока у матери — применение современных адаптированных смесей, содержащих младенческие штаммы бифидобактерий (*B. lactis*).

ЛИТЕРАТУРА

1. Alderberth I. Factors influencing the establishment of the intestinal microbiota in infancy // Personalized Nutrition for the diverse needs of infants and children / Ed. Bier D.M., German J.B., Lonnerdal B. Nestle Nutr. Workshop. — 2008. — Vol. 62. — P. 13–33.
2. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // PNAS. — 2004. — Vol. 101, N 44, on line.
3. Backhed 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(30). — P. 979–984.
4. Brun P., Castagliolo I., Leo V.D. et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2007. — Vol. 292. — G. 518–525.
5. Caesar R., Fak F., Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism // J. Intern. Med. — 2010. — Vol. 268. — P. 320–328.
6. 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.
7. 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. — Vol. 50. — P. 2374–2383.
8. Cani P.D., Neyrinck A.M., Malon N., Delzenne N.M. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like peptide 1 // Obes. Res. — 2005. — Vol. 13(6). — P. 1000–1007.
9. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T. et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability // Gut. — 2009. — Vol. 58. — P. 1091–1103.
10. Collado M.C. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during pregnancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy // Am. J. Clin. Nutr. — 2010(92). — P. 1023–1030.
11. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 88. — P. 894–899.
12. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa // PNAS, Early Edition. — 2010, on line.
13. Di Baise J.K., Zhang H., Crowell M.D. et al. Gut microbiota and its relationship with obesity // Mayo Clin. Proc. — 2008. — Vol. 83(4). — P. 460–469.

14. Donovan S.M. Promoting bifidobacteria in the human infant intestine: why, how and which? // J. Ped. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — Vol. 52 (6). — P. 648–650.
15. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. — 2005. — Vol. 10, 308 (5728). — P. 1635–1638.
16. Feuerer M. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters // Nature Med. — 2009. — Vol. 15. — P. 930–939.
17. Ghoshal S., Witta J., Zhong J. et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides // J. Lipid Res. — 2009. — Vol. 50. — P. 90–97.
18. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity // Annu. Rev. Immunol. — 2011. — Vol. 29. — P. 415–445.
19. Hehemann J.H. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota // Nature. — 2010. — Vol. 464. — P. 908–912.
20. Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K. et al. regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obesetendencies in randomized controlled trial // Eur. J. Clin. Nutr. — 2010. — Vol. 64. — P. 636–643.
21. Kahn B.B., Alquier T., Carling D. et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism // Cell Metab. — 2005. — Vol. 1. — P. 15–25.
22. Kalliomaki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — P. 534–538.
23. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W. et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system // Nature. — 2011. — Vol. 474. — P. 327–336.
24. Lee H.Y., Park J.H., Seok S.H. et al. Human originated bacteria *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice // Biochim. Biophys. Acta. — 2006. — Vol. 1761 (7). — P. 736–744.
25. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P.J. et al. Obesity alters gut microbial ecology // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol. 102 (31). — P. 11 070–11 075.
26. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology human gut microbes associated with obesity // Nature. — 2006. — Vol. 444 (7122). — P. 1022–1023.
27. Luoto R., Kalliomaki M., Laitinen K., Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years // Int. J. Obes. — 2010. — Vol. 16, on line.
28. Martin F.P.J., Wang Y., Srenger N. et al. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interaction in a humanized microbiome mouse model // Mol. Syst. Biol. — 2008. — Vol. 4. — P. 157.
29. Muegge B. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans // Science. — 2011. — Vol. 332. — P. 970–974.
30. Portugal L., Goncalves J., Fernandes L. et al. Effect of *Lactobacillus delbrueckii* on cholesterol metabolism in germ-free mice and on atherogenesis in apolipoprotein E knock-out mice // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2006. — Vol. 39. — P. 629–635.
31. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature. — 2010. — Vol. 464/4. — P. 59–67.
32. Rault-Nania M., Gueux E., Demougeot C. et al. Inulin attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // British J. Nutr. — 2006. — Vol. 96. — P. 840–844.
33. Reigstad C.S., Lunden G.O., Felin J., Backhed F. Regulation of serum amyloid A3 (SAA3) in mouse colonic epithelium and adipose tissue by the intestinal microbiota // PloS ONE. — 2009. — Vol. 4, e5842.
34. Reinhardt C., Reigstad C.S., Backhed F. Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity // J. Ped. Gastroenterol. Nutrition. — 2009. — Vol. 48. — P. 249–256.
35. Saberi M., Woods N.B., de Luca C. et al. Hematopoietic cell-specific deletion of toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice // Cell Metab. — 2009. — Vol. 10. — P. 419–429.
36. Samuel B.S., Gordon J.I. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2006. — Vol. 103 (26). — P. 10 011–10 016.
37. Schwiertz A., Taras D., Schafer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects // Obesity. — 2010. — Vol. 18 (1). — P. 190–195.
38. Sharma R., Young C., Neu J. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota // J. Biomed. Biotech. — 2010. — Vol. 10., 1155/305879, on line.
39. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 3015–3025.
40. Sonnenburg J.L., Chen C.T., Gordon J.I. Genomic and metabolic studies of the impact of probiotics on a model gut symbiont and host // PloS Biol. — 2006. — Vol. 4 (12); e413.doi:10.1371, on line.
41. 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. 1111–1119.
42. Wright J.D., Kennedy-Stephenson J., Wang C.Y. Trends in intake of energy and macronutrients — United States, 1971–2000 // Morb. Mortal. Wkly Rep. — 2004. — Vol. 53. — P. 80–82.

43. *Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S. et al.* CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein // *Science*. — 1990. — Vol. 249. — P. 1431–1433.
44. *Xu J., Gordon J.I.* Honor thy symbionts // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2003. — Vol. 100(18). — P. 10452–10459.

CURRENT CONCEPTION OF THE LINK OF OBESITY AND INTESTINAL MICROBIOTA

Korniyenko Ye.A.

◆ **Resume.** More than 500 million people in the world are overweight, this “epidemic” covers all countries, including Russia, and there is both in adults and in children. This is usually attributed

to a change in lifestyle and diet of modern people, that also may influence at intestinal microbiota. Microbiota takes part in the energy and fat metabolism, which has been proven in germ-free animals. Transplantation of microflora from overweight animals to germ-free ones contributed to the development of obesity, regardless of diet. Obesity is accompanied by mild chronic inflammation, it can be a result of changing of intestinal microbiota. Lipopolysaccharides (LPS) of Gram (–) intestinal bacteria via activation of TLR-4 are the main cause of this inflammation. Intestinal microbiota of obese and slim is different. Obesity increases the number of Clostridia and Gram (–) Proteobacteria, reduced number of Bacteroides and Bifidobacteria. Recent works showed the positive influence of probiotics, particularly infant Bifidobacteria strains, on metabolic syndrome, in particular, the level of glucose, insulin, cholesterol.

◆ **Key words:** obesity; intestinal microbiota; probiotics.

◆ Информация об авторе

Корниенко Елена Александровна — д.м.н., зав. кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Korniyenko Yelena Aleksandrovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, the Head Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.