

Ожирение и микробиота кишечника

А. А. Голоктионова, А. С. Исаева, В. А. Ахмедов

Ожирение является серьезной проблемой общественного здравоохранения с поражением более 1,9 млрд людей, что составляет 39% взрослого населения [1]. Если эта тенденция будет продолжаться, к 2025 г. распространенность глобального ожирения достигнет 18% у мужчин и превысит 21% у женщин; тяжелое ожирение превысит 6% у мужчин и 9% у женщин [2]. Ожирение связано с множеством патологий, среди которых сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и онкология [3]. В последних исследованиях сообщается, что смертность от ожирения увеличивается в логарифмически-линейной зависимости с индексом массы (ИМТ) тела, а связь ожирения с более высокой смертностью отмечается на всех континентах [4]. Другим тревожным фактором является рост частоты детского ожирения, которое является фактором риска формирования ожирения у взрослых [5].

Некоторые различия, наблюдаемые при ожирении и изменении веса в популяции, можно объяснить традиционными факторами риска, однако недавно исследователи стали связывать с ожирением новый фактор — кишечную микробиоту. Этот вопрос привлек внимание исследователей в последнее десятилетие как элемент, который непосредственно влияет на состояние нашего здоровья. Состав этого микробного сообщества зависит от особенностей организма хозяина, но он также может быть модифицирован экзогенными и эндогенными факторами [6]. Эти бактерии-симбионты играют важную роль не только в физиологических процессах, например, в пищеварении, но также способны вмешиваться в метаболизм, поскольку могут увеличить процент усвоения энергии из рациона и принимать участие в регуляции композиции жировой ткани [7]. Различные бактерии также могут вызывать воспаление. Все эти процессы связаны с ожирением и нарушениями обмена веществ. Ведется множество исследований по изучению участия кишечной микробиоты в патогенезе многих заболеваний, таких как сахарный диабет 1 и 2 типов, кардиоваскулярные заболевания, болезнь Альцгеймера и др.

Согласно Turnbaugh и др. кишечную микробиоту следует рассматривать как набор генетических факторов, которые вместе с генотипом хозяина и образом жизни способствуют ожирению [8]. Накопленные сведения показали, что микроорганизмы кишечника могут регулировать расширение жировой массы через их ферментативные продукты и опосредуют подавление индуцированного голодом жирового фактора [9]. Считается, что изменение состава и численности микробиоты кишечника объясняет воспалительные, метаболические заболевания и даже дисфункции центральной нервной системы [10].

Роль *Firmicutes/Bacteroidetes* в патогенезе ожирения

Кишечник колонизируют три основных типа бактерий: *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и менее обильно — *Actinobacteria*. Доказано, что нарушения нормального баланса кишечных микробных популяций способствуют развитию ожирения как у людей, так и у животных [1]. В одном из первых исследований, посвященных изучению потенциальной роли микробов в кишечнике в увеличении веса хозяина, Bäckhed и др. сравнивали микробиоту от трех групп мышей: стерильных мышей, мышей, которые имели нормальную флору кишечника, а также стерильных мышей, кишечник которых был колонизирован микроорганизмами от мышей с нормальной микробиотой [11]. Мыши с нормальной микробиотой имели на 42% больше общего жира, чем стерильные мыши, несмотря на то, что стерильные мыши потребляли на 29% больше еды. Колонизация нормальными кишечными микробами приводила к увеличению содержания жира в организме у мышей на 60%, что сопровождалось развитием резистентности к инсулину. Дальнейшее исследование показало, что у этих мышей увеличивалось усвоение моносахаридов из кишечника по сравнению со стерильными мышами [12]. Авторы обнаружили у них двукратное утолщение капилляров в эпителии тонкого кишечника. Это может указывать на усиленный кровоток и увеличение доставки моносахаридов в печень, что приводит к увеличению отложения жира [11, 12].

Еще большее увеличение содержания жира в организме наблюдалось у стерильных мышей, кишечник которых был колонизирован слепок кишечным материалом от генетически предрасположенных к ожирению мышей. Это показывает, что фенотип ожирения является «передаваемым признаком», зависящим от состава донорской микробиоты [13]. Это было подтверждено более поздним исследованием, в котором кишечная микробиота от мышей-близнецов с нормальным и избыточным весом переносилась на стерильных мышей, что приводило к увеличению общей массы тела и количества жира, а также формированию метаболических фенотипов, связанных с ожирением, у мышей, колонизированных микробами близнецов. После этих исследований велась работа над выявлением микробных популяций, которые могут быть связаны с увеличением веса [14].

Среди последних исследований по изучению профиля микробиоты у пациентов с ожирением имеется 11 интересных исследований, в которых сравнивали микробиоту у людей с различными индексами массы тела. В первом опубликованном исследовании было отмечено, что бактериальное разнообразие значительно больше у пациентов с ожирением по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела [15]. Было показано, что соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) было выше у пациентов с ожирением, а также у пациентов с ИМТ > 25

[16]. В соответствии с этими результатами в другом исследовании также отмечалось, что *Firmicutes* (*L. reuteri*) ассоциируется с ожирением [17].

Первоначальные исследования на людях также подтверждают данный факт, поскольку более низкие уровни *Bacteroidetes* были идентифицированы у людей с ожирением [18]. Было также установлено, что уровни бактериоидов увеличиваются после потери веса в сочетании с низкокалорийными диетами и коррелируют с процентной потерей массы тела, а не с различиями в калорийности диеты [18]. В дополнительных исследованиях выявлено снижение уровня *Firmicutes* в ответ на уменьшение потребления углеводов. Тем не менее не все исследования дали однозначные результаты, поэтому определение роли в патогенезе ожирения *F/B* остается активной областью изучения [4].

Влияние короткоцепочечных жирных кислот на метаболизм

Микробиота кишечника ответственна за разрушение неперевариваемых пищевых питательных веществ, таких как пектин, целлюлоза и устойчивые крахмалы. Ферментация этих питательных веществ в дистальном отделе кишечника приводит к получению короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), главным образом бутирата, пропионата и ацетата. Каждый из них поглощается человеческим кишечником и вносит приблизительно 200 ккал в день (согласно раннему исследованию, КЖК могут обеспечить до 10% ежедневных калорийных потребностей для человеческого организма) в общую энергию организма. КЖК являются ключевым источником энергии для кишечного эпителия и печени [18] и, следовательно, влияют на многие метаболически важные процессы, включая печеночный глюконеогенез и липогенез [15, 19], барьерную функцию кишечника [4, 11], подвижность кишечника [16] и иммунную систему. Важно отметить, что переваривание устойчивых крахмалов с соответствующим увеличением концентрации КЖК, как было показано, улучшает насыщение и связано с улучшением показателей уровней глюкозы в крови и холестерина [6, 9].

Бутират является важным энергетическим субстратом для кишечного эпителия, тогда как пропионат и ацетат используются в качестве субстратов для липогенеза и глюконеогенеза в печени и периферических тканях [20]. Изучение микробиоты мышей, колонизированных *Bacteroides thetaiotaomicron* и *M. smithii*, показало связь между избыточным продуцированием КЖК и повышенным уровнем ожирения. Люди с лишним весом также имеют более высокие уровни КЖК [21, 22], в частности пропионата [22]. Однако последующие исследования показали, что диетические добавки с КЖК могут способствовать улучшению гомеостаза глюкозы и чувствительности к инсулину и могут фактически препятствовать развитию ожирения. Например, Z. Gao и др. обнаружили, что диета с высоким содержанием жиров вместе с бутиратом предотвращает развитие резистентности к инсулину и ожирение у мышей [23]. H. V. Lin и др. аналогичным образом установили, что добавление диеты с высоким содержанием жиров вместе с бутиратом или пропионатом нивелирует последствия высокожировой диеты [24]. Очевидные противоречия между этими и более ранними исследованиями могут быть связаны с тем, что КЖК действуют не только в качестве источников энергии, а также как сигнальные молекулы и оказывают множество других воздействий на хозяина, включая влияния на гормональную систему и процессы воспаления [14, 24]. Например, КЖК модулируют секрецию глюкагоноподобного пептида 1 и 2 (ГПП-1, ГПП-2) и пептида YY (PYY) из энтероэндокринных L-клеток кишечного эпителия, а также стимулируют выработку гастроингибиторного пептида (ГИП) [25, 26]. В исследовании H. V. Lin и др. пероральное введение бутирата натрия было связано со значительно повышенными уровнями ГПП-1 и ГИП в плазме, меньшим увеличением PYY и увеличением инсулина плазмы [24].

Влияние бактериальных липополисахаридов на формирование ожирения

Достоверно известно, что ожирение связано с хроническим вялотекущим воспалением [4, 6]. Из исследований известно, что потеря веса у пациентов с ожирением приводит к уменьшению воспалительных биомаркеров [4, 5] и улучшению чувствительности к инсулину [13, 26]. В исследованиях на грызунах было показано, что бактериальные липополисахариды (ЛПС) могут способствовать развитию воспаления и инсулинорезистентности. Было обнаружено, что у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, наблюдалось двукратное увеличение уровня ЛПС в плазме — метаболическая эндотоксемия. Теми же авторами было выяснено, что у мышей, содержащихся в условиях диеты с высоким содержанием жиров, и мышей, получавших непрерывную подкожную инфузию ЛПС, была одинаковая реакция: гипергликемия натощак, гиперинсулинемия, увеличение массы тела [28]. В отдельном исследовании была обнаружена сильная корреляция между повышенным уровнем ЛПС и уменьшением количества *Bifidobacterium* spp., а также показано, что повышение уровня бифидобактерий с использованием специфического пребиотика — олигофруктозы (OFS) приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов в плазме и уменьшению веса тела и висцеральной жировой массы [29]. Более того, диетическая добавка с OFS улучшает сытость у людей [30]. Наблюдалось уменьшение уровня грелина, уменьшение PYY и потеря веса при ожирении у людей [31].

Роль метаногенных археев в патогенезе ожирения и нарушения метаболизма

Метаногенные археи являются обязательными анаэробами, которые метаболизируют простые субстраты до метана (CH₄) для производства клеточной энергии. Большая часть метаногенов в кишечнике человека (преобладающий метаноген в кишечнике человека *M. smithii*) может использовать водород для превращения

двуокиси углерода в метан [32]. Кишечные метаногены необычны тем, что их метаболизм увеличивается в присутствии продуктов из других кишечных микробов [28], поскольку они используют водород, полученный соседними микробами в качестве субстрата для получения метана [33]. Кроме того, есть предположение, что путем очистки водорода, производимого соседними микробами, и производства метана («эффект стока») *M. smithii* предотвращает образование водорода, что способствует увеличению ферментации полисахаридов соседними микробами [26]. Все это приводит к увеличению производства КЖК и ожирению [30, 32]. Исследования на грызунах показали, что колонизация кишечника метаногенами может напрямую влиять на метаболизм и увеличение веса у хозяина. В продольном исследовании связи уровня *M. smithii* с весом тела было обнаружено, что у крыс, получавших диету с высоким содержанием жиров, количество *M. smithii* увеличилось. Масса тела крыс перестала расти, когда животные были переведены на нормальный рацион. Возврат к высокожировой диете привел к дальнейшему увеличению веса крыс и увеличению числа *M. smithii*, что не наблюдалось у крыс на сбалансированной диете. Важно отметить, что степень увеличения веса коррелировала со степенью колонизации *M. smithii*, а не с типом диеты [29].

Роль метаногенов в метаболизме у человека и участие их в снижении веса менее понятна и остается предметом значительных дискуссий. Н. Zhang и др. обнаружили высокие уровни метаногенов у людей с ожирением, в отличие от людей с нормальной массой тела [32]. В другом исследовании было обнаружено значительное увеличение количества метаногенов у людей с ожирением по сравнению с людьми, имеющими нормальный вес. Интересно, что у людей с ожирением, перенесших различные операции по снижению веса, отмечалась значительно уменьшенная количество метаногенов. В проведенном исследовании было обнаружено, что повышенные уровни *M. smithii* были связаны с увеличением массы тела и увеличением ИМТ у детей [31]. Напротив, в других исследованиях были обнаружены повышенные уровни метаногенов у людей с нормальной или низкой массой тела [34]. Было выдвинуто предположение, что повышенные уровни метаногенов у людей с нормальной массой тела могут представлять собой адаптивный ответ в виде улучшения способности к усвоению энергии.

Тестирование дыхания на метан использовалось как косвенная мера оценки колонизации кишечника метаногенами у людей. Крупное исследование населения показало, что субъекты, у которых обнаруживался метан и водород при дыхательных тестах, имели значительно более высокий ИМТ и значительно более высокий процент жировых отложений [19]. К тому же производство метана в кишечнике связано с нарушенной толерантностью к глюкозе [26]. Было доказано, что метанообразующие люди с сахарным диабетом 1 типа характеризуются более низкими показателями гликемического контроля, чем люди с отрицательными дыхательными тестами [35]. Интересно, что снижение уровня метана в дыхательных тестах и значительное улучшение HbA_{1c} наблюдались у них после терапии метронидазолом. У людей с ожирением, имеющих предиабет, у которых был положительный дыхательный тест на метан, отмечалось значительное улучшение показателей инсулина и глюкозы по результатам орального глюкозотолерантного теста, а также снижение уровня общего холестерина после антибактериальной терапии [26]. Эти данные подтверждают роль метаногенов в метаболизме и развитии ожирения, хотя эта противоречивая область исследования, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Заключение

По мере того как распространенность ожирения во всем мире продолжает увеличиваться, растет и количество вопросов касательно этой темы. В представленном литературном обзоре сосредоточено внимание на роли микробиоты кишечника в формировании ожирения и нарушении метаболизма. Хотя многие из проанализированных исследований экспериментальные, они демонстрируют несколько механизмов, с помощью которых микробиота кишечника может изменять обмен веществ и влиять на увеличение веса. Благодаря крупномасштабным исследованиям, демонстрирующим связь между микробиотой и метаболическими состояниями, был достигнут значительный прогресс в понимании факторов, влияющих на ожирение. Несмотря на то, что микробиота представляет собой лишь одну часть этиологической «головоломки» ожирения, существует явная необходимость в дальнейшем изучении роли микробиоты в нарушении метаболизма и ожирении. Понимание механизмов связи ожирения с кишечной микробиотой позволит воздействовать на указанные факторы патогенеза, последовательно подавляя синтез условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, связанных с риском повышения массы тела, и заселяя представителей нормальной микрофлоры кишечника.

Литература

1. Castaner O., Goday A., Park Y. M. et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review // Int J Endocrinol. 2018. Vol. 2018. P. 9.
2. Obesity and Overweight [Электронный ресурс]. URL: <http://oms.khanty-mansi.ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения 18/01/2019).
3. Angelantonio E. Di., Bhupathiraju Sh. N., Wormser D. et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant- data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents // The Lancet. 2016. Vol. 388 (10046). P. 776–786.
4. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // Nature. 2013. Vol. 500 (7464). P. 541–546.
5. Tang W. H. W., Kitai T., Hazen S. L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease // Circulation Research.

2017. Vol. 120 (7). P. 1183–1196.
6. Million M., Richet H., Carrieri P. et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii* // *International Journal of Obesity*. 2012. Vol. 36 (6). P. 817–825.
7. Anhe F. F., Varin T. V., Schertzer J. D. et al. The gut microbiota as a mediator of metabolic benefits after bariatric surgery // *Canadian Journal of Diabetes*. 2017. Vol. 41 (4). 439–447.
8. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Hamady M. et al. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world // *Nature*. 2007. Vol. 449 (7164). P. 804–810.
9. Thomas S. The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists // *Cancer Res*. 2017. Vol. 77 (8). P. 1783–1812.
10. Cani P. D., Osto M., Geurts L. et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity // *Gut Microbes*. 2012. Vol. 3 (4). P. 279–288.
11. Million M., Angelakis E., Maraninchi M. et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli* // *Int J Obes (Lond)*. 2013. Vol. 37 (11). P. 1460–1466.
12. 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. Vol. 101 (44). P. 15718–15723.
13. Gaci N., Borrel G., Tottey W. et al. Archaea and the human gut: new beginning of an old story // *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20 (43). P. 16062–16078.
14. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Hamady M. et al. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world // *Nature*. 2007. Vol. 449 (7164). P. 804–810.
15. Angelakis E., Armougom F., Carrière F. et al. A metagenomic investigation of the duodenal microbiota reveals links with obesity // *PLoS One*. 2013. Vol. 10 (9). e0137784.
16. Lin S. W., Freedman N. D., Shi J. et al. Beta-diversity metrics of the upper digestive tract microbiome are associated with body mass index // *Obesity*. 2015. Vol. 23 (4). P. 862–869.
17. Ley R. E., Backhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. Vol. 102 (31). P. 11070–11075.
18. Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S. et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature*. 2006. Vol. 444 (7122). P. 1022–1023.
19. Mathur R., Amichai M., Chua K. S. et al. Methane and hydrogen positivity on breath test is associated with greater body mass index and body fat // *J Clin Endocrinol Metab*. 2013. Vol. 198 (1). P. 698–702.
20. McNeil N. I. et al. The contribution of the large intestine to energy supplies in man // *Am J Clin Nutr*. 1984. Vol. 378 (39). P. 338–342.
21. Fernandes J., Su W., Rahat-Rozenbloom S. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans // *Nutr Diabetes*. 2014. Vol. 4 (6). P. 121.
22. Schwartz A., Taras D., Schäfer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects // *Obesity (Silver Spring)*. 2010. Vol. 18 (5). P. 190–195.
23. Gao Z., Yin J., Zhang J. et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice // *Diabetes*. 2009. Vol. 58 (6). P. 1509–1517.
24. Lin H. V., Frassetto A., Edward J. et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms // *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (4). e35240.
25. Besten D. G., Bleeker A., Gerding A. et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPARgamma-dependent switch from lipogenesis to fat oxidation // *Diabetes*. 2015. Vol. 68 (4). P. 2398–2408.
26. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y. S. et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2 // *Diabetes*. 2012. Vol. 61 (2). P. 364–371.
27. Kopp H. P., Kopp C. W., Festa A. et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese Patients // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003. Vol. 23 (2). P. 1042–1047.
28. 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.
29. Mathur R., Kim G., Morales W. et al. Intestinal *Methanobrevibacter smithii* but not total bacteria is related to diet-induced weight gain in rats // *Obesity (Silver Spring)*. 2013. Vol. 2 (4). P. 748–754.
30. Samuel B. S., Elizabeth E. H., Jill K. Manchester et al. Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007. Vol. 104 (25). P. 679–683.
31. Patil D. P., Dhotre D. P., Chavan S. G. et al. Molecular analysis of gut microbiota in obesity among Indian individuals // *J Biosci*. 2012. Vol. 37 (4). P. 647–657.
32. Zhang H., DiBaise J. K., Zuccolo A. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009. Vol. 106 (7). P. 2365–2370.
33. Gibson G. R., Cummings J. H., Macfarlane G. T. et al. Alternative pathways for hydrogen disposal during fermentation in the human colon // *Gut*. Vol. 31 (6). P. 679–683.
34. Wang Y. C., McPherson K., Marsh T. et al. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK // *Lancet*. 2011. Vol. 378 (7464). P. 541–546.
35. Cesario V., Di Rienzo T. A., Campanale M. et al. Methane intestinal production and poor metabolic control in type I diabetes complicated by autonomic neuropathy // *Minerva Endocrinol*. 2014. Vol. 39 (3). P. 201–207.

В. А. Ахмедов¹, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Голоктионова

А. С. Исаева, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

¹ Контактная информация: v_akhmedov@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.95.67.014

Ожирение и микробиота кишечника/ В. А. Ахмедов, А. А. Голоктионова, А. С. Исаева

Для цитирования: Лечащий врач № 7/2019; Номера страниц в выпуске: 68-71

Теги: метаболический синдром, индекс массы тела, ферментация, метаболизм

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права
защищены.