

ОЖИРЕНИЕ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

В настоящее время существуют убедительные данные, свидетельствующие в пользу того, что микробиота желудочно-кишечного тракта обладает иммуномодулирующим и метаболическим воздействием на организм человека, а также определяет экспрессию отдельных генов посредством эпигенетических механизмов [1–3]. Особенности состава кишечной микробиоты могут предопределять особенности метаболизма макроорганизма, предрасполагая тем самым к развитию различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, расстройства аутистического спектра, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, метаболический синдром и ожирение [4, 5].

Ключевые слова: метаболизм, микробиота, ожирение, профилактика ожирения, пробиотики, *Lactobacillus rhamnosus GG*.

I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof., I.V. BEREZHNYAYA, PhD in medicine, Y.A. Dmitrieva, PhD in medicine
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow
OBESITY AND INTESTINAL MICROBIOTA

Currently there is conclusive evidence testifying that the microbiota of the gastrointestinal tract has an immune modifying and metabolic effect on the human body and determines expression of separate genes by means of some epigenetic mechanisms [1–3]. The peculiarities of a composition of the intestinal microbiota can predetermine peculiarities of the macroorganism metabolism hereby predisposing to the development of various disease, including inflammatory intestinal diseases, type 1 diabetes mellitus, disseminated sclerosis, disturbances of the autistic spectrum, cardiovascular and oncologic diseases, metabolic syndrome and obesity [4, 5].

Keywords: metabolism, microbiota, obesity, prevention of obesity, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus GG*.

Результаты фундаментальных лабораторных и клинических исследований указывают на то, что механизмы развития ожирения являются намного более сложными, чем просто избыточное поступление калорий в организм человека; важную роль в патогенезе заболевания играют генетические факторы, а также состояние кишечной микробиоты [6]. Многими исследователями было продемонстрировано, что микробиота страдающих ожирением людей и животных характеризуется существенным снижением разнообразия и имеет значимые отличия в соотношении отдельных видов [7–9]. В 2012 г. Ravussin Y с соавт. продемонстрировали значительные изменения в составе двух бактериальных классов (*Bacteroidetes* и *Firmicutes*) у животных в зависимости от массы тела. У мышей с ожирением преобладали *Firmicutes*, несмотря на одинаковое питание и сходную двигательную активность грызунов [10]. В работах Riva A, Bervoets L et al. у детей с ожирением были выявлены аналогичные изменения состава кишечной микробиоты в виде увеличения соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, при этом уровень *Bacteroides* явился предиктором значений Z-score ИМТ [11, 12]. В другом исследовании было продемонстрировано, что микробиота дошкольников с ожирением характеризовалась повышением содержания *Enterobacteriaceae* при снижении уровня *Akkermansia muciniphila* [13]. Наряду с выявленными количественными отличиями в составе микробиоты, ряд исследований указали на существенные различия ее метаболической активности в зависимости от массы тела. В частности, результаты исследования профиля короткоцепочечных жирных кислот у детей, страдающих ожирением, выявило их большее суммарное содержание в кале при сравнении со здоровыми сверстниками [14]. Эти данные согласуются с результатами

лабораторных исследований на животных моделях, в ходе которых проводилась оценка уровня микробных метаболитов в моче у страдающих ожирением мышей [15].

Исследуя комплекс причин, способных приводить к подобным изменениям в составе микробиоты на фоне ожирения, были проанализированы результаты лабораторных и клинических исследований. В сельском хозяйстве давно известен факт ассоциации между применением субтерапевтических доз антибактериальных препаратов в первые месяцы жизни домашнего скота и ускоренными темпами роста животных. При этом чем раньше применяется антибактериальная терапия, тем более выражено ее воздействие на процессы роста [16, 17]. Вероятным фактором, способствующим избыточной массе у животных, являются нарушения нормального состава микробиоты под воздействием антибиотиков, выражающиеся, прежде всего, в снижении ее разнообразия. Аналогичная ассоциация была установлена при анализе анамнестических данных младенцев, страдающих ожирением. Так, в исследовании Trasande L et al. (2013) было показано, что лечение антибиотиками в течение первого полугодия жизни коррелирует с активной прибавкой в весе у детей в период с 10 по 38 месяц жизни, даже несмотря на устранение возможных сопутствующих средовых факторов риска [18].

В 2006 г. Turnbaugh P. et al. показали, что в метагеноме мышей, предрасположенных к ожирению, выявлено большее количество генов, кодирующих энзимы, ответственные за метаболизм конечных продуктов при расщеплении неперевариваемых пищевых полисахаридов [19]. В 2016 г. американские ученые продемонстрировали, что изменения в составе микробиоты коррелируют с особенностями рациона питания экспериментальных животных. В работе исследователей мыши были разделены на две

группы в зависимости от состава применяемых кормов. Часть животных получала корм, обогащенный клетчаткой с низким содержанием жиров, вторая группа – корм с большим количеством жиров и сниженным уровнем клетчатки. В процессе наблюдения у грызунов второй группы появились характерные изменения состава микробиоты кишечника в виде снижения представителей *Bacteroidetes* и повышения *Firmicutes*. Данные изменения сохранялись в течение нескольких месяцев, при этом было отмечено, что у животных с повышенным соотношением *Firmicutes/Bacteroidetes* в кишечнике всасывалось большее количество жиров, чем в контрольной группе. Через 10 дней после проведения процедуры трансплантации кишечной микрофлоры от здоровых грызунов состав кишечной микробиоты в экспериментальной и контрольной группах сравнивался, при этом мыши экспериментальной группы успешно снизили вес до нормы [20]. Похожие результаты были получены в исследовании Ley R et al. (2006), продемонстрировавшими, что дисбаланс между представителями *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, выявленный у страдающих ожирением людей, нивелировался на фоне нормализации массы тела вследствие соблюдения низкоуглеводной или низкожировой диеты [21]. Santacruz A et al. (2009) показали, что снижение массы тела у подростков на фоне ограничения жирового компонента в рационе и физических нагрузок сопровождалось существенным увеличением содержания *Bacteroidetes* в кале [22].

Таким образом, существующие данные убедительно свидетельствуют в пользу того, что антибактериальная терапия в первые месяцы жизни, а также особенности рациона питания в последующем могут являться факторами риска развития ожирения, опосредуя свое влияние через количественные и качественные изменения состава кишечной микробиоты. Уменьшение генетического разнообразия микробиома ассоциированы с избыточным отложением жира в тканях, дислипидемией, нарушениями углеводного обмена и развитием хронической неспецифической иммуно-воспалительной реакции, результатом которой является повышение циркулирующих липополисахаридов, опосредующих связь между высоким содержанием жиров в пище и формированием инсулинорезистентности [23, 24].

Понимание роли нарушений в составе кишечного микробиоценоза в развитии ожирения предопределило внимание ученых к возможным способам профилактики метаболических нарушений. Особый интерес в данном аспекте представляет первый год жизни ребенка, характеризующийся наиболее активными процессами преобразования микробиоты в процессе становления окончательно энтеротипа.

Не вызывает сомнений, что особую роль в профилактике ожирения у ребенка играет продолжительное грудное вскармливание. Наряду с уникальным белковым и жировым составом, грудное молоко является важнейшим источником пробиотических микроорганизмов, которые попадают в молочные железы путем транслокации из кишечника матери [25]. Интересно, что микробиота грудного молока также зависит от состояния здоровья матери.

В частности, имеются данные, что молоко женщин, страдающих ожирением, также характеризуется меньшим разнообразием видов микроорганизмов и изменением соотношения отдельных видов, в частности увеличением содержания *Lactobacillus* в молозиве, а также увеличением содержания представителей рода *Staphylococcus* и снижением *Bifidobacterium* в молоке, взятом на 6 месяце кормления [26]. Безусловно, аналогичные особенности состава кишечной микробиоты младенца могут предопределять особенности метаболизма в его организме, увеличивая риск ожирения, особенно при сочетании с другими предрасполагающими факторами (применение антибактериальной терапии в первые месяцы жизни, короткая продолжительность грудного вскармливания, особенности рациона питания). В частности, в работе Kalliomaki M. (2008) было показано, что дети с высоким содержанием бифидобактерий в кале в раннем возрасте сохраняют нормальные весовые показатели к 7 годам, в то время как младенцы с высоким содержанием *Staphylococcus aureus* в кале составляют группу риска по развитию ожирения в школьном возрасте [27]. Нельзя исключить, что сопутствующим фактором риска ожирения могло стать применение антибактериальных препаратов в первые месяцы жизни с целью подавления роста *Staphylococcus aureus*.

Существующие данные убедительно свидетельствуют в пользу того, что антибактериальная терапия в первые месяцы жизни, а также особенности рациона питания в последующем могут являться факторами риска развития ожирения, опосредуя свое влияние через количественные и качественные изменения состава кишечной микробиоты

Наряду с поддержанием здоровья беременной и кормящей матери, а также оптимизацией вскармливания ребенка на первом году жизни, перспективным направлением в профилактике ожирения может явиться применение пре- и пробиотиков. В исследованиях на животных было показано, что добавление олигофруктозы к стандартной или обогащенной жирами диете сопровождается существенным снижением потребления энергии у мышей, что выражается в снижении жировой массы у животных в процессе динамического наблюдения [28, 29]. Кроме того, авторами отмечено, что включение в рацион мышей пребиотика оказывает бифидогенный эффект, что, учитывая физиологические свойства *Bifidobacteria*, способствует нейтрализации воспалительных маркеров и нормализации толерантности к углеводам [30].

В работе финских авторов было продемонстрировано, что применение пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus GG* матерями за 4 недели до родов и в последующем младенцами в течение первых 6 месяцев жизни достоверно снижает риск избыточной прибавки в массе тела в течение первых лет жизни с максимальным эффектом в возрасте 4 лет, однако в последующие годы превен-

тивный эффект пробиотика снижается [31]. В исследовании эффективности пробиотиков в комплексной терапии жирового гепатоза у детей было продемонстрировано достоверное снижение уровня трансаминаз на фоне применения *Lactobacillus rhamnosus GG* [32]. Исследование Safavi M с соавт. показало достоверную эффективность применения синбиотических препаратов в снижении кардиометаболического риска при ожирении у детей и подростков [33].

На сегодняшний день на российском аптечном рынке изолированный штамм *Lactobacillus rhamnosus GG* в высокой концентрации 4×10^9 КОЕ содержится только в пробиотическом препарате Нормобакт L.

Таким образом, анализируя данные в отношении ассоциации ожирения с особенностями кишечного микробиоценоза, возможно выделить ряд положений, определяющих потенциальные перспективы профилактики метаболических нарушений у детей:

■ микробиота страдающих ожирением людей характеризуется значительным снижением видового разнообразия и изменений соотношения отдельных видов микроорганизмов, в частности преобладанием в составе микробиоценоза бактерий типа *Firmicutes*;

■ количественные изменения кишечного микробиоценоза определяют особенности метаболической активности микробиоты, приводящих, в частности, к более активному усвоению жиров и углеводов из продуктов питания;

■ существенным фактором риска, приводящим к развитию ожирения путем снижения разнообразия кишечной микробиоты, является применение антибактериальных препаратов на ранних этапах постнатального развития;

■ наиболее значимым фактором, способствующим нормальному формированию микробиоценоза кишечника младенца, является продолжительное грудное вскармливание, долгосрочный протективный эффект которого в отношении развития метаболических нарушений обусловлен в том числе синбиотическими свойствами женского молока;

■ в качестве перспективного направления профилактики метаболических нарушений у младенцев из группы риска может рассматриваться применение пробиотиков.

Не вызывает сомнения, что все указанные положения требуют дальнейшего подтверждения путем проведения крупных, хорошо организованных клинических и лабораторных исследований.



ЛИТЕРАТУРА

- Shenderov BA, Midtvedt T. Epigenomic programming: a future way to health? *Microb Ecol Health Dis*, 2014, 25: 24145.
- Holmes E, Li JV, Marchesi JR, Nicholson JK. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab*, 2012, 16(5): 559–64.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012, 336(6086): 1262–7.
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(4): 260–70.
- O'Mahony SM, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome and childhood diseases: focus on brain-gut axis. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2015, 105(4): 296–313.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, 444(7122): 1027–31.
- Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JL. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*, 2008, 3(4): 213–23.
- Armougom F, Henry M, Valette B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS One*, 2009, 4(9): e7125.
- Slattery J, MacFabe DF, Frye RE. The Significance of the Enteric Microbiome on the Development of Childhood Disease: A Review of Prebiotic and Probiotic Therapies in Disorders of Childhood. *Clin Med Insights Pediatr*, 2016 Oct 9, 10: 91–107.
- Ravussin Y, Koren O, Spor A et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. *Obesity (Silver Spring)*, 2012 Apr, 20(4): 738–47.
- Riva A, Borgo F, Lassandro C, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol*, 2016, 23(10): 1462–2920.
- Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathog*, 2013, 5(1): 10.
- Karlsson CL, Onnerfalt J, Xu J, et al. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity*, 2012, 20(11): 2257–61.
- Payne AN, Chassard C, Zimmermann M, Muller P, Stinca S, Lacroix C. The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization. *Nutrit Diab*, 2011, 1: e12.
- Murphy E, Cotter P, Healy S et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut*, 2010, 59(12): 1635–42.
- Cromwell GL. Why and how antibiotics are used in swine production. *Anim Biotechnol*, 2002, 13(1): 7–27.
- Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*, 2014, 158(4): 705–21.
- Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes*, 2013, 37(1): 16–23.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, 444: 1027–1031.
- Martens EC. Microbiome: fibre for the future. *Nature*, 2016, 529: 158–159.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006, 444: 1022–1023.
- Santacruz A, Marcos A, Warnberg J et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2009, 17: 1906–15.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 2013, 500(7464): 541–6.
- Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res*, 2009, 50(1): 90–97.
- Martin R, Langa S, Reviriego C et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*, 2003, 143: 754–8.
- Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96: 544–51.
- Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87: 534–538.
- Cani PD, Neyrinck AM, Maton N et al. Oligofructose promotes satiety in rats fed a highfat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1. *Obes. Res.*, 2005, 13: 1000–1007.
- Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br J Nutr*, 2004, 92: 521–526.
- Cani PD, Neyrinck AM, 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, 50: 2374–2383.
- 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, 34(10): 1531–7.
- Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 52(6): 740–3.
- Safavi M, Farajian S, Kelishadi R, Mirlolhi M, Hashemipour M. The effects of synbiotic supplementation on some cardio-metabolic risk factors in overweight and obese children: a randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*, 2013, 64(6): 687–93.