

Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, Т.А. Соломенцева, д.м.н., профессор, отдел заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта  
ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

# Ожирение и микрофлора кишки. Что мы знаем сегодня? Существует ли взаимосвязь?

Различным аспектам ожирения уделяется большое внимание на страницах медицинских изданий. Сегодня в большинстве стран мира, в том числе в Украине, ожирение представляет серьезную медико-социальную проблему.

Актуальность изучения ожирения обусловлена его высокой распространенностью и усугублением течения различных заболеваний у лиц с избыточной массой тела.

Негативное влияние ожирения на здоровье человека известно с древних времен. Еще Гиппократом было замечено, что внезапная смерть более характерна для тучных, чем для худых людей. В настоящее время доказано, что с увеличением массы тела возрастает риск развития таких опасных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия, синдром ночного апноэ, злокачественные новообразования.

Лишний вес способствует развитию нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата, деформирующих артрозов, подагры, что резко ограничивает повседневную активность пациентов; боль, в свою очередь, также способствует увеличению массы тела. Нельзя забывать и об эстетической стороне проблемы ожирения, особенно для женщин. Неудовлетворенность своей внешностью, неоднократные, часто безуспешные попытки похудения приводят к развитию депрессивных состояний, которые также требуют дополнительной коррекции.

**!** Основной причиной увеличения распространенности избыточной массы тела в последнее время считается изменение образа жизни, обусловленное растущей урбанизацией. Отмечено изменение рациона в сторону повышенного потребления высококалорийных продуктов с высоким содержанием жиров и сахаров и низким содержанием клетчатки, витаминов и микроэлементов.

Резкое снижение физической активности людей связано с техническим прогрессом. Бытовые приборы, облегчающие работу по дому, личный автотранспорт, возможность совершать покупки и платежи через Интернет снижают ежедневные энергетические затраты в целом. Недостаток времени, нежелание заниматься спортом и, как правило, отсутствие активного отдыха не способствуют расходу калорий.

По статистике Всемирной организации здравоохранения, более 30% населения планеты имеет избыточную массу тела. В ряде развитых стран этот показатель достигает 80% среди взрослого населения. За последние 30 лет количество лиц, страдающих ожирением, во всем мире удвоилось. В 2010 г. почти 43 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес. По данным статистики, избыточная масса тела и ожирение входят в пятерку основных факторов риска смерти. Ежегодно около 2,8 млн взрослых умирают по причине избыточного веса или ожирения.

В последние годы проблемы здоровья, связанные с избыточной массой тела, стали интенсивно изучаться. Получены интересные данные о механизмах развития ожирения. Сегодня никто не отрицает роли образа жизни и пищевого поведения в появлении избыточной массы тела. Однако по мере изучения различных аспектов ожирения было отмечено, что течение заболеваний, возможность коррекции массы тела у тучных людей имеет индивидуальные

особенности. Исследования с участием близнецов показали участие генетических факторов в этиологии ожирения. Открыто большое количество хромосомных нарушений и генных маркеров, их предназначение и функция в развитии ожирения продолжают изучаться.

Висцеральная жировая ткань не является инертным субстратом, а представляет собой активный эндокринный орган и проявляет все функции железы внутренней секреции. Жировой тканью секретируется большое количество гормонов и биологически активных веществ, к которым относятся лептин, пантофизин, резистин, фактор некроза опухоли бета, адипонектин, висфатин, интраадипоцитарные альтернативные белки и другие биологически активные вещества, с участием которых происходит регуляция обмена веществ. Жировая ткань играет немаловажную роль в развитии системного воспаления, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, ингибитора активатора плазминогена I типа. Как показали исследования последних лет, висцеральный жир принимает непосредственное участие в развитии инсулинорезистентности, которая является фактором риска развития СД 2 типа.

По мере изучения ожирения получают объяснение аспекты, оказывающие влияние на возникновение и развитие этого недуга. Появляются новые данные о способах коррекции патологических нарушений, связанных с избыточной массой тела.

Одним из новых факторов, которые начали интенсивно изучаться в рамках проблемы ожирения, является состояние микрофлоры кишечника. Микрофлора кишки играет важную роль в поддержании здоровья организма-хозяина. Нормальная микрофлора выполняет множество разных функций для организма и абсолютно необходима для жизнедеятельности человека. Она участвует в поддержании гомеостаза и взаимодействии организма с окружающей средой, выполняет защитную, ферментативную, иммунизирующую, синтетическую, детоксикационную функции и др.

Одной из главных функций микробов желудочно-кишечного тракта является участие в переваривании, усвоении и выведении различных веществ, находящихся в организме человека. В состоянии эубиоза, т. е. при оптимальных количественных и качественных взаимоотношениях микроорганизмов, создаются наиболее благоприятные условия для жизнедеятельности организма человека в целом. Ферменты и метаболиты, которые синтезируются кишечной микрофлорой, оказывают модулирующее действие на все виды обмена в организме человека. Ферментные системы биоценозов кишечника участвуют в метаболизме углеводов, белков, липидов, нуклеиновых кислот, электролитов. Компоненты нормальной микрофлоры играют активную роль в печеночно-кишечной циркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул. Кишечные микроорганизмы в значительных количествах синтезируют биологически активные соединения (летучие жирные кислоты, витамины, гормоны, токсины, антибиотики и др.). Наряду с ферментными системами печени микроорганизмы, населяющие

кишечник, имеют приоритетное значение в детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов, а также в обеспечении антимутагенной защиты организма.

При изменении нормальных соотношений в микробиоценозах человека нарушаются защитные, метаболические и регуляторные свойства микробиоты.

**!** К нарушению микробиоценоза кишечника приводят дефицит молочнокислых и бифидобактерий и беспрепятственное размножение условно-патогенных микроорганизмов. Качественное и количественное изменение состава кишечной микрофлоры сопровождается нарушением многих звеньев обмена веществ и снижением устойчивости организма к различным патогенным воздействиям.

Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о вовлечении дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры в патогенез целого ряда заболеваний на разных стадиях. Дисбиотические нарушения различной степени часто выявляются у больных с избыточной массой тела и ожирением. По данным Американского общества микробиологов, кишечные бактерии могут играть более важную роль у людей, предрасположенных к ожирению, чем считалось ранее. Первоначально проводимые исследования не обнаружили корреляции между составом бактерий кишечника и ожирением, но с учетом генетического статуса лиц с избыточной массой тела были выявлены взаимосвязи между нарушениями микробиоценоза кишечника и ожирением. Было обнаружено, что у людей с определенными изменениями в генах рецепторов вкуса снижен уровень бактериального обсеменения в кишечнике, что коррелирует с высокой вероятностью ожирения. В то же время у лиц с высоким уровнем бактериального обсеменения вероятность ожирения является более низкой.

Исследования, которые проходят в настоящее время, показывают, что у некоторых людей взаимодействие генетических факторов и состава бактерий кишечной микрофлоры может предрасполагать к ожирению. Работы по изучению влияния кишечного микробиоценоза на развитие ожирения находятся на ранней стадии. Взаимоотношение микрофлоры кишки и жировой ткани недостаточно изучены.

Установлено, что при ожирении происходит нарушение микробиоценоза кишки с подавлением роста бактерий облигатной флоры и усиленным размножением грамположительных палочковидных бактерий и клостридий. В ряде экспериментов было показано, что при исследовании бактериального генома у мышей с наследственными формами ожирения обнаружено снижение кишечного обсеменения одним или несколькими видами бактериоидов и увеличение численности патогенных бактерий по сравнению с соответствующим показателем у животных без наследственной предрасположенности к повышению массы тела.

Подобный сдвиг в соотношении бактерий встречается у тучных людей по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Снижение массы тела вследствие модификации образа жизни и диеты



Г.Д. Фадеенко

способствует восстановлению микрофлоры, увеличению доли бактериоидов и снижению доли условно-патогенных бактерий. Данные, полученные при обследовании людей с избыточной массой тела, также выявили наличие кишечного дисбиоза в виде сниженного количества бактериоидов и бифидобактерий и увеличения степени обсеменения клостридиями по сравнению с таковыми у лиц с нормальной массой тела. Соблюдение низкокалорийной диеты тучными пациентами способствовало уменьшению численности условно-патогенных бактерий и повышению роста бактериоидов.

Изменение экологии кишки способствует снижению уровня летучих жирных кислот и повышению анаэробного индекса в кишке, при этом наблюдается нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Этот механизм играет важную роль в нарушении обмена липидов, что, в свою очередь, приводит к повышению массы тела, жировой инфильтрации печени, нарушению функции печени, желчного пузыря. Структурные изменения и нарушение функции гепатобилиарной системы приводят к ухудшению процессов переваривания и всасывания в кишечнике, усугублению кишечного дисбиоза у тучных больных.

**!** В ряде работ показано, что продукты обмена кишечной микрофлоры участвуют в процессе переваривания и усвоения нутриентов и обеспечивают запас энергии в жировой ткани с последующим ее использованием.

В способности к усвоению энергии из питательных веществ имеются индивидуальные различия. Ряд авторов по этому поводу придерживается мнения, что микрофлора желудочно-кишечного тракта каждого человека имеет свою собственную метаболическую активность для поддержания определенного энергетического баланса в организме. Изменения состава микрофлоры могут нарушать обменные процессы и способствовать развитию ожирения.

С учетом глобальной эпидемии ожирения большой интерес вызывают вопросы взаимодействия микробного метаболизма и энергетического баланса в организме человека. Способна ли микрофлора кишки влиять на процессы энергетического обмена в организме и оказывать воздействие на баланс жировой ткани в организме человека? Имеются единичные исследования, подтверждающие участие кишечной микрофлоры в патогенезе ожирения.

В серии экспериментальных работ показано влияние микрофлоры на развитие ожирения. Мышам, выросшим в стерильных условиях, с отсутствием микробов в кишечнике, проводилась пересадка кишечной флоры. Через 2 нед наблюдения у подопытных животных отмечено увеличение массы жировой ткани на 60% без изменения рациона питания. У подавляющего большинства крыс отмечались гипертрофия адипоцитов, повышение уровней лептина и глюкозы в крови, что сопровождалось развитием инсулинорезистентности.

Проведенные исследования показали, что пересаживаемая микрофлора не только



увеличивает усвоение калорий с пищей и повышает энергетический баланс, но также модулирует гены хозяина, отвечающие за регуляцию энерговыделения в адипоцитах.

Механизм, посредством которого происходит активация генов, способствующих накоплению жировой ткани, остается не изученным. Кроме того, влияние микробиоты на метаболизм желчных кислот и биодоступность пищевых липидов нуждается в дальнейшей оценке.

В другом исследовании пересадка кишечной флоры стерильным мышам проводилась от особей с избыточным весом и животных с нормальной массой тела. В результате эксперимента было показано, что безмикробные мыши после пересадки кишечной флоры от мышей с ожирением набирают вес гораздо быстрее, чем те, кому пересадили микрофлору от особей с весом в пределах нормальных значений. Полученные данные доказывают, что изменения видового состава микрофлоры кишечника играют важную роль в патогенезе ожирения и требуют дальнейшего изучения.

Употребление жирной пищи при нарушении микробной экологии кишки также может приводить к ожирению. В экспериментах на мышах было показано, что диета с высоким содержанием жиров приводит к увеличению концентрации липополисахаридов (ЛПС) в плазме крови в условиях дисбиоза кишечника и увеличения концентрации грамотрицательных бактерий.

Ожирение и инсулинорезистентность тесно связаны с хроническим системным воспалением, в котором микрофлора желудочно-кишечного тракта играет не последнюю роль. Бактериальные ЛПС кишечной микрофлоры способствуют продукции провоспалительных цитокинов и запускают каскад реакций, приводящих к системному воспалению.

Повышение концентрации в плазме крови такого воспалительного агента, как бактериальные ЛПС, и развитие эндотоксемии наблюдаются при увеличении количества жира в рационе.

Известно, что бактериальные ЛПС ответственны за индукцию заболеваний, связанных с обменом веществ. ЛПС являются основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий. В исследованиях было показано, что диета с высоким содержанием жира увеличивает концентрацию ЛПС в сыворотке крови. Этот показатель коррелировал с изменением кишечной микрофлоры в сторону увеличения содержания грамотрицательных микроорганизмов.

Результаты недавно проведенных исследований показали, что изменения кишечной микрофлоры, индуцированные антибиотиками, снижают метаболическую эндотоксемию и содержание в слепой кишке ЛПС у экспериментальных животных, рацион которых характеризуется повышенным содержанием жира. Этот эффект коррелирует со снижением толерантности к глюкозе, весом тела, развитием жировой массы, снижением воспаления, окислительного стресса и экспрессии мРНК макрофагального воспалительного фактора висцеральной жировой ткани.

Важно отметить, что диета с высоким содержанием жиров способствует повышению кишечной проницаемости за счет снижения экспрессии генов, кодирующих белки, отвечающие за плотные соединительные контакты слизистой оболочки кишки.

Это новое открытие показывает, что изменения состояния кишечной микрофлоры могут привести к увеличению проницаемости кишечной стенки, появлению феномена эндотоксемии, что, в свою очередь, приводит к метаболическим нарушениям и запуску каскада воспалительных реакций. В будущем было бы полезно разработать стратегии изменения микрофлоры кишечника с целью контроля кишечной проницаемости, метаболической эндотоксемии и связанных с ней

заболеваний. Длительная хроническая эндотоксемия способствует развитию метаболических нарушений, в том числе ожирения, инсулинорезистентности и СД. Предположительно ЛПС активируют CD14-рецепторы, оказывающие влияние на чувствительность к инсулину. Получены доказательства, что у пациентов с СД 2 типа наблюдается более высокий уровень ЛПС, чем у пациентов без СД.

Изменения микробиоценоза, которые наблюдаются у лиц с ожирением, дают основания предположить, что коррекция состава микробной флоры может быть полезной для регулирования энергетического баланса у тучных людей и способствовать снижению массы тела. В настоящее время в отношении коррекции бактериального обсеменения кишечника с целью снижения массы тела ведутся исследования по двум направлениям: подавление

роста условно-патогенных бактерий с помощью лечения антибиотиками или стимулирование роста полезных бактерий. Предварительные экспериментальные работы свидетельствуют о положительном влиянии пробиотиков на массу тела. Специально полученные штаммы пробиотиков, созданные при помощи генной инженерии, могут модулировать физиологию адипоцитов и эффективно предотвращать или лечить ожирение.

Недавно на рынке Украины появилась диетическая добавка Лактиале, сочетающая свойства пробиотика и пребиотика. В состав продукта входят семь полезных облигатных бактерий: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum (infantis)*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus bulgaricus* – суммарно  $1 \times 10^9$ . Дополнительно Лактиале содержит

фруктоолигосахариды – питательные вещества для бактерий с выраженным бифидогенным эффектом. В состав добавки также входит стеарат магния – регулятор pH содержимого капсулы, который необходим для поддержания стабильности живых микроорганизмов в капсуле. Лактиале используется как средство, обеспечивающее условия для восстановления нормальной микрофлоры кишечника. Продукт может применяться у детей с 2 лет 1 р/день после еды по 1 пакету, растворенному в воде, молоке или соке; курс – 4 нед; дальнейшее применение – по согласованию с врачом; у взрослых и детей с 12 лет – по 2 капсулы 1 р/день после основного приема пищи, курс – 4 нед. Лактиале не рекомендуется употреблять при индивидуальной непереносимости компонентов.

Список литературы находится в редакции. 3

**7 корисних лакто-бактерій для зміцнення імунітету**

**ЛАКТИАЛЕ – сучасний синбіотик**

у виробництві якого використані новітні технології мікрокапсулювання, що дозволяють доставляти корисні бактерії безпосередньо в кишечник

Лактиале дієтична добавка до харчування для дітей

Лактиале дієтична добавка до харчування

7 виділяють штамів пробіотичних мікроорганізмів

7 виділяють штамів пробіотичних мікроорганізмів

Фармак

Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-04/89610 від 19.11.2010 року