УДК 616-095: 616.34: 616.43

ИЗМЕНЕНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА КАК ВАЖНЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.М. Ткач, О.С. Ларін, А.В. Підаєв

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

Ткач Сергей Михайлович
доктор мед. наук, профессор,
отдел профилактики и лечения сахарного диабета
01021, м. Киев, Кловский спуск, 13-А
Тел./факс: (044) 253-66-26
E-mail: tkachsergio@yahoo.com

Ларін Олександр Сергійович
Заслужений лікар України, д-р мед. наук, професор, Директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
01021 м. Київ, Кловський узвіз, 13-А, тел./факс (044)253-66-26
E-mail: larin_a@endosurg.com.ua

Підаєв Андрій Володимирович
Д-р мед.наук, проф., заслужений лікар України, Провідний науковий співробітник відділу патології Українського науково-практичного центу ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ
Тел.. 044-253-66-26

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальная экосистема, живущая в нашем кишечнике, играет фундаментальную роль в нормальном функционировании метаболической и иммунной систем. В последние годы установлено, что дисбаланс кишечной микробиоты (КМ) является возможным причинным фактором метаболических и аутоиммунных заболеваний. Уже от изначальной колонизации кишечника новорожденного зависит нормальное развитие иммунитета и метаболических функций, что определяет риск развития ряда заболеваний, как в раннем возрасте, так и в последующей жизни. Особенности КМ и ее генома (микробиома) у каждого индивидуума весьма специфичны, что приводит к различным вариациям, зависящим как от генетических факторов, так и от факторов окружающей среды [39]. Именно эта специфика долгое время была препятствующим фактором для понимания роли КМ в сохранении здоровья и возникновении заболеваний. Тем не менее, тот факт, что КМ обладает определенной пластичностью, в частности, быстро реагирует на различные изменения диеты, дает возможность развивать новые стратегии вмешательств, способствующих восстановлению здоровой кишечной экосистемы и уменьшению риска развития некоторых заболеваний [28]. В частности, бифидобактерии, ассоциируемые с грудным вскармливанием у младенцев, содействуют развитию определенной структуры КМ и способны снижать риск таких распространенных заболеваний, как ожирение и сахарный диабет (СД) 2 типа. Хотя КМ у младенцев более чувствительна к факторам окружающей среды, чем у взрослых, последние также реагируют на изменения диеты с вариацией, по крайне мере, около 10% [39]. Имеются также доказательства того, что КМ и ее продукты оказывают выраженные и разнообразные эффекты на иммунитет и иммунно-зависимые расстройства. Более того, такие бактериальные взаимодействия как мутуализм и антагонизм, определяющие особенности кишечной экосистемы, косвенно опосредованы иммунной системой хозяина, в частности ее врожденными компонентами [31, 49]. Эти результаты подтверждают двустороннюю связь между КМ и организмом хозяина, которая может меняться при модификации диеты и воздействии других внешних факторов, оказывая влияние на риск развития иммуно-опосредованных расстройств уже на ранних стадиях их развития.

В свете данных последних исследований, рост заболеваемости заболеваний, ассоциированных с нарушениями питания (ожирение и СД 2 типа) и аутоиммунными расстройствами (СД 1 типа), может быть частично объяснен изменениями взаимодействия генотипа и факторов окружающей среды, в том числе, нарушениями КМ, индуцированными изменением питания. Системное

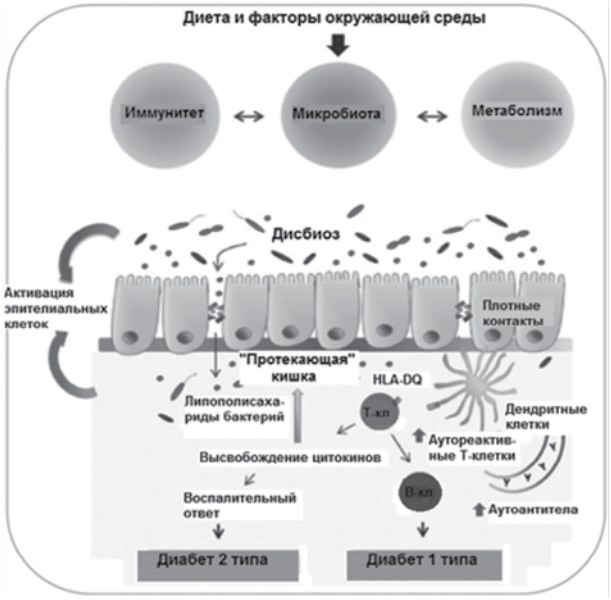

Рис. 1. *Схематическое представление взаимодействия КМ с иммунно-метаболической осью и различные механизмы, объясняющие участие КМ в развитии СД 1 и 2 типа [42].*

воспаление и аутоиммунные процессы обычно обнаруживаются годами ранее до начала явной болезни, способствуя в дальнейшем развитию метаболических и аутоиммунных расстройств [30]. Это предполагает, что людям, которые предрасположены к этим заболеваниям, можно будет помочь путем вмешательств, прямо или косвенно нацеленных на иммунную систему, до манифестации заболевания. В ближайшем будущем должны быть найдены новые биомаркеры прогрессирования этих заболеваний, в том числе связанные с КМ, для установления патофизиологических детерминант этих расстройств и разработки профилактических мер в виде новых персонифицированных стратегий, в том числе и в области питания. Ниже более детально рассмотрены СД 1 типа и СД 2 типа, а также ожирение, поскольку все они связаны с нарушениями КМ и ассоциированы с иммунно-метаболической осью (рис. 1).

Кишечная микробиота и риск развития ожирения и СД 2 типа

Ожирение возникает в результате позитивного дисбаланса между потреблением и расходом энергии, кроме того, оно также ассоциируется с вялотекущим воспалением, способствующим развитию такого хронического метаболического заболевания как СД 2 типа. Неуклонный рост распространенности ожирения главным образом обусловлен социально-экономическими факторами, изменениями питания и малоподвижным образом жизни. Тем не менее, последние данные свидетельствуют о том, что состав нашей КМ также влияет на генетические особенности организма хозяина, метаболическую активность всего организма и его иммунные функции, в связи с чем может играть роль в нарушении функционирования этих систем.

Механизмы, подтверждающие роль кишечной микробиоты при ожирении и СД 2 типа у животных. Изменения в структуре и функциях КМ были обнаружены как на генетической, так и на диет-индуцированной моделях ожирения, что привело к установлению ее роли в регулировании массы тела [40]. Изменения КМ, связанные с ожирением, чаще рассматриваются как вторичное следствие особенностей генотипа или диет, индуцирующих набор массы тела [39, 48]. Однако при сравнении мышей со стерильным кишечником и мышей, колонизированных кишечными бактериями, было показано, что колонизация приводит к нарушению метаболизма глюкозы и увеличивает накопление макрофагов в белой жировой ткани не только у мышей, находящихся на диете с высоким содержанием жира, но и у мышей, находящихся на стандартной диете. Это предполагает, что эффекты КМ не полностью зависят от диеты. Кроме того, животные с общим генотипом, находящиеся на одинаковой диете могут развивать различные

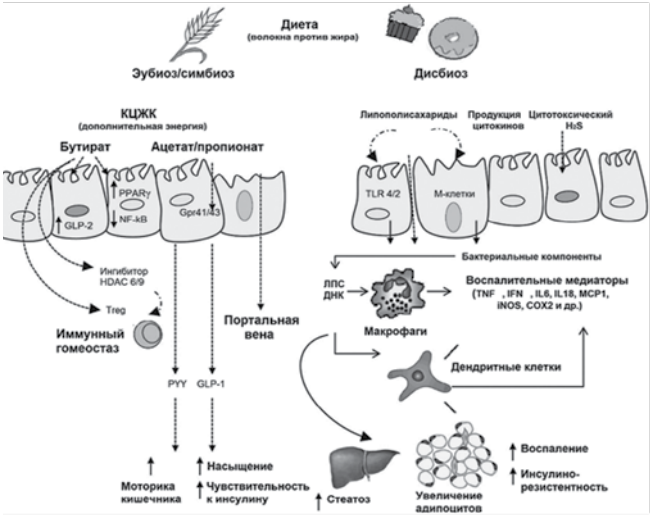

Рис. 2. *Основные механизмы действия КМ и ее метаболитов при ожирении и сопутствующих метаболических расстройствах (инсулинорезистентность и СД 2 типа) [42]. Объяснения в тексте.*

метаболические фенотипы (диабетические или недиабетические), зависящие от специфического профиля их КМ. То есть, КМ сама по себе в некоторой степени может определять риск развития метаболических нарушений [40, 41, 42]. На рисунке 2 схематично представлено возможное участие КМ в развитии ожирения и сопутствующей коморбидной патологии, включая СД 2 типа.

Изначально, во время сравнения стерильных мышей и мышей, колонизированных КМ, было обнаружено, что КМ в целом повышает нашу способность извлекать энергию из продуктов питания и накапливать ее в периферических тканях (печени, жировой ткани), способствуя развитию инсулинорезистентности (ИР) [2]. Тот факт, что КМ расщепляет неперевариваемые компоненты пищи (в основном, полисахариды растительного происхождения), рассматривается сейчас как один из механизмов улучшения способности организма хозяина извлекать энергию из продуктов питания. Это согласуется с доказательством того, что микробиота человеческих фекалий обогащена генным материалом, участвующим в утилизации комплекса полисахаридов. Эта активность приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – масляной, уксусной, пропионовой и газов (например, водорода), которые в дальнейшем могут метаболизироваться за счет ферментной активации в кишечнике и усиливать извлечение энергии из потребляемых нутриентов [8]. В результате диеты с большим содержанием клетчатки некоторые из КЦЖК, в частности, бутират, оказывают благотворное действие при ожирении и связанной с ним коморбидной патологии. Одной из предложенных моделей действия КЦЖК (особенно бутирата) является их способность увеличивать ощущение сытости, снижать потребление калорий и постпрандиальную гликемию с помощью модификации продукции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и желудочного ингибирующего пептида YY. Бутират – главный источник энергии для энтероцитов, кроме того, он регулирует клеточную пролиферацию и дифференцировку, а также индуцирует продукцию GLP-2, что в целом усиливает функции кишечного барьера. Бутират также уменьшает окислительное повреждение и воспаление путем ингибирования гистондеацетилаз (HDAC) и активации ядерного фактора транскрипции каппа B (NF-κB), а также снижает ассоциированную с этими процессами продукцию цитокинов [8, 42].

Согласно современным представлениям, воспаление – один из основных патофизиологических факторов, приводящих к ИР и СД 2 типа. Изменения КМ вносят существенный вклад в это воспалительное состояние. Диеты, способствующие ожирению, могут приводить к росту потенциально патогенных микроорганизмов, которые вызывают воспалительную реакцию путем локальной активации рецепторов врожденного иммунитета (TLR4, TLR2) с продукцией провоспалительных цитокинов или токсических соединений (например, сероводорода) [10, 19]. Оба механизма могут привести к повышению кишечной проницаемости, транслокации микробных молекул в кровоток, и в целом, способствуют системному воспалению. Кроме того, насыщенные жирные кислоты, входящие в способствующую ожирению диету, могут поддерживать повышенную проницаемость кишечника путем индукции экспрессии и активации врожденных иммунных рецепторов (Toll-подобные рецепторы), тем самым увеличивая пролиферацию и приток лимфоцитов, что в целом может приводить к усилению продукции цитокинов (TNF-α, IFN-γ), которые повышают кишечную проницаемость и значительно облегчают транслокацию продуктов бактерий независимо от возможных изменений состава КМ. Кроме того, бактериальные липополисахариды, которые также проникают через трансцеллюлярный эпителиальный барьер вместе с хиломикронами, формируют длинноцепочечные жирные кислоты в форме триглицеридов. У мышей с ожирением, индуцированным диетой с высоким содержанием жира, было также продемонстрировано, что живые грамотрицательные синантропные кишечные бактерии (Escherichia coli) могут транслоцироваться в кровь и жировую ткань, причем этот процесс опосредован дендритными клетками и зависит от врожденного иммунитета структурно-распознающих рецепторов (TLR4 и Nod1) [1]. Вмешательство в экосистему кишечника специфическими пребиотиками или, возможно, пробиотиками, снижает метаболическую эндотоксемию, индуцированную диетой с высоким содержанием жира, воспалительный фон, транслокацию бактериальных продуктов и метаболическую дисфункцию, демонстрируя, что эти эффекты частично опосредованы изменениями КМ [1, 22, 41].

Доказательства, поддерживающие роль кишечной микробиоты при ожирении у людей. У людей большое количество исследований также

показало взаимосвязь между изменениями состава и функции КМ и ожирением, хотя консенсуса по многим ключевым вопросам пока нет. Многочисленные исследования показали снижение пропорций Bacteroidetes и их подгрупп (например, Bacteroides) у субъектов с ожирением в сравнении с худыми, параллельно с увеличением пропорций Firmicutes или их подгрупп [41, 47]. В некоторых исследованиях показано, что субъекты с низкой бактериальной нагрузкой (низким количеством генного материала) набирали лишний вес и имели повышенный воспалительный фон (повышение уровня С-реактивного белка и лептина), ИР и дислипидемию, в сравнении с субъектами с большим и разнообразным количеством генного материала [25, 41]. Этот вывод поддерживает идею о том, что менее разнообразный состав микробиоты менее устойчив к внедрению патогенных бактерий, которые могут приводить к развитию болезни. Так, Bacteroides и Ruminococcus spp. встречались более часто у субъектов с малым количеством генного материала и метаболической дисфункцией, в то время как Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterium, Lactobacillus, Alistipes, Akkermansia доминировали у субъектов с большим составом генного материала и здоровыми метаболическими фенотипами. Тем не менее, не у всех субъектов с высоким или низким генным составом имеются аналогичные метаболические фенотипы. Это говорит о том, что на полученные результаты могут влиять какие-либо искажающие факторы. В нескольких исследованиях с ожирением были связаны протеобактерии или энтеробактерии, в том числе у детей дошкольного возраста, а такие бактерии как Staphylococcuss spp. – у беременных женщин [25, 41, 47]. В противоположность этому, Akkermansia spp. были ассоциированы с худощавым фенотипом в двух исследованиях с участием людей, одно из которых было проведено у детей [25].

Диета является одним из основных факторов, влияющих на состав КМ, которая может частично объяснять, почему изменения микробиоты связаны с фенотипом ожирения у людей. Установлено, что состав КМ, зависящий от особенностей питания и нездоровых пищевых привычек, также способствует регуляции массы тела [15]. В связи с этим, интенсивное потребление энергии приводит к увеличению соотношения Firmicutes к Bacteroidetes, что также связано с увеличением поглощения энергии из пищевых продуктов. Проведенные исследования показали, что состав и разнообразие КМ человека могут влиять на эффективность диетических вмешательств, улучшающих метаболический фенотип [11, 38]. Кроме того, исследования по трансплантации кишечной микробиоты (ТКМ) в моделях на мышах показали, что влияние взаимодействия «диета – микробиота» на метаболический фенотип организма хозяина носит трансмиссивный характер. Недавнее исследование показало, что когда КМ от особей, не склонных к ожирению (некультивированные фекальные сообщества и соответствующие бактериальные культуры), была трансплантирована стерильным мышам, у них формировался соответствующий фенотип, такой же, как и при кормлении пищей с низким содержанием жира и высоким содержанием растительных полисахаридов [36]. То же исследование показало, что совместное пребывание мышей с «заселенной» микробиотой от людей с ожирением вместе с мышами, заселенными КМ от худощавых доноров, предотвращало развитие метаболического фенотипа, ассоциированного с ожирением, в связи с внедрением в кишечник мышей с ожирением специфических видов Bacteroidetes (Bacteroides uniformis, B. caccae, B. cellulosilyticus) из КМ худых мышей. Однако эти эффекты были диет-зависимыми и положительными только в контексте диеты, представляющей собой рацион из низконасыщенных жиров, большого количества фруктов и овощей, но не в контексте диеты, содержащей высоконасыщенные жиры и небольшое количество фруктов и овощей. Эти данные подтвердились в независимом исследовании при добавлении выборочных штаммов Bacteroides (B. uniformis CECT 7771) от людей мышам с ожирением, индуцированным диетой [12]. Кроме того, недавние исследования показали, что ТКМ у пациентов с СД 2 типа благоприятно влияет на метаболизм глюкозы и ИР. Таким образом, замещение КМ может стать полезной протективной стратегией при ведении больных с метаболическими заболеваниями [21].

Несмотря на все эти доказательства, для того, чтобы установить, какие специфические особенности КМ являются факторами риска и предикторами ожирения и метаболических расстройств, необходимы дальнейшие проспективные эпидемиологические исследования. На сегодняшний день проведено и опубликовано только несколько таких исследований. В одном из исследований, включившим 49 младенцев, показано, что различия состава КМ в 6- и 12-месячном возрасте предшествуют последующему избыточному

весу у детей в 7-летнем возрасте. Поддержание нормальной массы тела у детей ассоциировалось с большим количеством Bifidobacteria в кишечнике, в то время как у детей с избыточным весом наблюдалось большое количество Staphylococcus aureus в младенческом возрасте [16]. Более свежее обширное исследование 330 здоровых датских младенцев в возрасте от 9 до 36 месяцев показало положительную корреляцию между увеличением ИМТ и увеличением количества КЦЖК-продуцирующих клостридий (Clostridum leptum и Eubacterium hallii) [3]. Принимая во внимание позитивные ассоциации, установленные при быстром наборе веса у младенцев и последующим развитии ожирения, эти микробиологические различия могут играть определенную роль в патогенезе ожирения, хотя прямые доказательства должны быть еще определены. Santacruz et al. [38] обнаружили положительные корреляции между количеством E. coli матери и массой тела при рождении, но данные эффекты не были прослежены у потомства. Во время другого исследования пришли к выводу, что КМ у 79 младенцев, рожденных крупными для своего гестационного возраста, значительно отличалась в сравнении с микробиотой у младенцев, рожденных со средним весом. Грамотрицательных Proteobacteria было намного больше у новорожденных, рожденных крупными, в то время как грамположительные Firmicutes были более многочисленны у новорожденных со средним весом [17]. В связи с тем, что повышенная масса тела при рождении является фактором риска развития метаболических расстройств, эти данные свидетельствуют о том, что КМ в раннем возрасте может быть фактором, который программирует иммунитет и метаболическое здоровье в последующей жизни.

Доказательства, поддерживающие роль кишечной микробиоты в развитии СД 2 типа

Исследования, в которых была показана связь между изменениями состава и функций КМ и СД 2 типа представлены в табл. 1. Некоторые данные дают возможность предположить, что метаболические маркеры заболевания могут иметь отношение к определению взаимосвязей ожирения и КМ. Последнее метагеномное исследование также привело к разработке математической модели для идентификации метагеномных маркеров метаболизма у пациентов с СД 2 типа и диабетоподобным метаболизмом [18]. Тем не менее, дискриминантные метагеномные маркеры между разными когортами различаются, тем самым показывая, что наше понимание еще недостаточно для того, чтобы прогнозировать риск заболевания исключительно за счет КМ. Но, несмотря на это, снижение количества некоторых бутират-продуцирующих бактерий (например, Roseburia, F. prausnitzii) и повышение количества условно-патогенных бактерий (Clostridium clostridioforme, E. coli) могут быть потенциально характерным микробиомом при сниженной толерантности к углеводам и СД 2 типа [51].

Необходимы дополнительные проспективные эпидемиологические исследования в хорошо контролируемых популяциях для подтверждения доказательств особенностей КМ, которые могут выступать в качестве факторов риска этих заболеваний, так же как и исследования по модификации диеты с целью установления причинных связей. Основываясь на механизмах действия, было предложено, что КМ может провоцировать хроническое воспаление, способствующее развитию ИР и СД 2 типа. Эта гипотеза поддерживается выявлением липополисахаридов грамотрицательных бактерий в крови пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 типа [33]. Кроме того, бактериальная ДНК, в основном принадлежащая к типу Proteobacteria, была обнаружена в крови пациентов еще до дебюта СД, причем ее количество было выше у людей с абдоминальным ожирением [1].

Кишечная микробиота и риск развития сахарного диабета 1 типа

СД 1 типа – аутоиммунное заболевание, вызванное деструкцией инсулин-продуцирующих β-клеток панкреатических островков Лангерганса иммунно- опосредованными механизмами, что приводит к дефициту инсулина у генетически предрасположенных лиц. Хотя этиология заболевания до конца не понятна, повышение кишечной проницаемости, патологический иммунный ответ и кишечный дисбиоз были предложены в качестве основных факторов, способствующих развитию СД 1 типа [46]. Характерной чертой СД 1 типа является недостаточное регулирование иммунных атак на β-клетки вследствие генетических особенностей и воздействия модифицирующих факторов (например, КМ) [37]. У больных СД 1 типа, их родственников и пациентов с предиабетом часто выявляется повышение кишечной проницаемости [4, 43, 44]. До настоящего времени неясно, приводит

Таблиця 1

Изменения КМ, ассоциирующиеся с СД 2 типа у людей

Изучаемая группа	Методология	Изменения кишечной микробиоты	
		Тип или класс	Род или вид
Лица с диабетом против лиц без диабета (n=18 против n=18) [24]	ПЦР в реальном времени	↑Betaproteobacteria ↓Firmicutes (Clostridia)	
Лица с диабетом против лиц без диабета (n=16 против n=12) [50]	ПЦР в реальном времени		↓Bifidobacterium ↓Bacteroides vulgatus
Лица с диабетом против лиц без диабета (n=71 против n=74) [34]	Секвенирование		↑Clostridium hathewayi ↑Clostridium ramosum ↑Clostridium symbiosum ↑Eggerthella lenta ↑Escherichia coli ↑Akkermansia muciniphila ↑Desulfovibrio ↓Clostridiales sp. SS3/4 ↓Eubacterium rectal ↓Faecalibacterium prausnitzii ↓Roseburia intestinalis ↓Roseburia inulinivorans
Лица с диабетом против лиц без диабета (n=53 против n=43) [18]	Секвенирование		↑Lactobacillus spp. ↓Clostridium spp. ↑Clostridium clostridioforme ↓Roseburia
Лица с предиабетом против лиц без диабета (n=64 против n=44) [51]	16S рДНК секвенирование		↓Akkermansia muciniphila ↓Faecalibacterium prausnitzii
Лица с диабетом против лиц с предиабетом (n=13 против n=64) [51]	16S рДНК секвенирование		↓Bacteroides

Примечания: *ПЦР – полимеразная цепная реакция; стрелками ↑ и ↓ показано соответственно увеличение или уменьшение содержания определенных бактерий в кишечнике лиц с заболеваниями по отношению к контрольной группе.*

ли к этому нарушению измененный иммунный статус или, наоборот, нарушение кишечной целостности триггерами окружающей среды (например, инфекциями или кишечным дисбиозом) вызывает аномальный иммунный ответ. Не исключено, что оба этих процесса вовлечены и взаимосвязаны.

Механизмы, влияющие на состав кишечной микробиоты и СД 1 типа у животных. Исследования на животных подтверждают факт вовлечения КМ в начальные процессы, которые в дальнейшем ведут к развитию СД 1 типа. В некоторых исследованиях описаны изменения состава КМ, которые предшествуют началу заболевания у склонных к диабету крыс линии Bio Breeding [6]. Другие исследования показали, что у мышей со стерильным кишечником увеличивалась заболеваемость СД и что специфическая моноколонизация стерильных мышей с диабетом без ожирения (СМДБО) задерживала начало и снижала частоту СД [20]. Ряд исследований на животных также показали, что воздействие бактериальных антигенов или инфекций в раннем неонатальном периоде предотвращает СД 1 типа, тем самым, поддерживая представление о том, что бактериальная иммуностимуляция может благотворно влиять на развитие постнатальной иммунной системы и защиты от СД 1 типа [20]. Роль микробиоты и ее взаимодействия

Таблиця 2

Изменения КМ, ассоциирующиеся с СД 1 типа у людей [42]

Изучаемая группа	Методология	Изменения кишечной микробиоты	
		Тип или класс	Род или вид
Дети с аутоиммунитетом (по меньшей мере, позитивны по 2 аутоантителам) против здоровых детей (n=4 против n=4) [5]	Секвенирование	↑Actinobacteria ↑Bacteroidetes ↑Proteobacteria ↓Firmicutes ↓Fusobacteria ↓Tenericutes ↓Verrucomicrobia	↑Bifidobacterium ↑Bacteroides ↑Lactobacillus ↑Lactococcus ↑Streptococcus ↑Veillonella ↑Alistipes ↓Prevotella ↓Akkermansia ↓Eubacterium ↓Fusobacterium ↓Anaerostipes ↓Roseburia ↓Subdoligranulum ↓Faecalibacterium
Дети с аутоиммунитетом (по меньшей мере, позитивны по 2 аутоантителам) против здоровых детей (n=4 против n=4) [13]	16S рДНК секвенирование	↑Bacteroidetes ↓Firmicutes ↓Clostridia	↑Bacteroides ↑Bacteroides ovatus ↓Eubacterium ↓Faecalibacterium ↓Bacteroides vulgatus ↓ Bacteroides fragilis
Дети с СД 1 типа против здоровых детей (n=16 против n=16) [29]	ПЦР в реальном времени	↑Bacteroidetes ↓Firmicutes ↓Actinobacteria	↑Bacteroides ↑Veillonella ↑Clostridium ↓Prevotella ↓Lactobacillus ↓Bifidobacterium ↓Blautia coccoides–Eubacterium rectale
Дети с СД 1 типа против здоровых детей (n=35 против n=35) [45]	Подсчет колоний		↑Candida albicans ↑Enterobacteriaceae, но не Escherichia coli ↓Bifidobacterium

с врожденной иммунной системой при СД 1 типа были продемонстрированы в исследовании, показавшим что СМДБО, имеющие дефицит во врожденной сигнальной молекуле MyD88, были защищены от развития СД 1 типа. Эта защита исчезала, когда Myd88–/– СМДБО помещались в стерильные условия, что подтверждало протективную роль КМ [49]. Отсутствие MyD88 у СМДБО приводило к изменениям состава КМ, характеризующимся увеличением содержания бактерий типа Bacteroidetes, которые могут подавлять развитие СД предположительно за счет продукции иммуномодулирующих соединений. Недавние исследования продемонстрировали, что защитные функции КМ при развитии СД 1 типа могут носить трансмиссивный характер [31]. В частности, кишечные бактерии от MyD88-дефицитных мышей, которые вводились в течение 3 недель, стабильно меняли состав КМ (увеличили количество Lachnospiraceae и Clostridiaceae и снизили Lactobacillaceae), уменьшали воспаление и приостанавливали начало СД 1 типа. Это

влияло на иммунитет слизистой кишечника путем повышения концентрации IgA и TGF-β в просвете кишки, CD8+CD103 и CD8αβ Т-клеток в собственной пластинке слизистой толстого кишечника, возможно, задерживая развитие аутоиммунного диабета. Использование пробиотика VSL#3 (комбинация штаммов Bifidobacterium, Lactobacillus, Streptococcus) у СМДБО также ослабляло деструктивное воспаление островков Лангерганса и защищало β-клетки от разрушения. Это осуществлялось, по-видимому, путем индукции интерлейкин 10-продуцирующих лимфоцитов, рециркулирующих из кишечника в панкреатические островки [7]. Кроме того, недавно было показано, что аглютеновая диета снижала развитие диабета у СМДБО и влияла на состав их КМ (увеличение количества Bacteroides и Akkermansia) путем стимуляции и увеличения процента CD4+CD25+Foxp3-регуляторных клеток [27].

Доказательства, подтверждающие влияние КМ у пациентов с СД 1 типа. Исследования, показывающие связь между изменениями состава и функций КМ и СД 1 типа приведены в таблице 2. Хотя результаты исследования компонентов КМ и ее функций, способствующих СД 1 типа, не всегда постоянны, все же бутират-продуцирующие бактерии и бифидобактерии рассматриваются как протективные, в то время как Proteobacteria/ Enterobacteriae – как факторы риска заболевания. С функциональной точки зрения, защитная роль комменсальной КМ при СД 1 типа может быть объяснена тем, что микробиотные метаболиты, такие как КЦЖК, укрепляют целостность слизистой и модулируют выработку гормонов, улучшая метаболизм глюкозы, уменьшая воспаление и снижая число потенциальных провоспалительных бактерий (например, энтеробактерий) [5, 29].

С риском развития СД 1 типа также были связаны и другие факторы, оказывающие влияние на КМ и иммунную систему, в частности, вирусные инфекции, способ родоразрешения (кесарево сечение или естественные роды) и способы кормления детей грудного возраста [46]. Мета-анализ показал, что родоразрешение путем кесаревого сечения повышает риск развития СД 1 типа на 20%, независимо от гестационного возраста, массы тела, возраста матери, грудного вскармливания и наличия диабета у матери [9]. По данным Pereira et al. [32], отсутствие грудного вскармливания также ассоциируется с СД 1 типа. Таким образом, различия в способе родоразрешения и особенностях вскармливания, вероятно, влияют на состав и функции КМ младенцев и могут в последующем увеличивать риск развития СД 1 типа. Этому также часто (в 10% случаев) способствует наличие такого аутоиммунного заболевания как целиакия, которая имеет общие генетические детерминанты с СД 1 типа (HLA-DQ) [35].

Существуют также спекулятивные утверждения, что в развитии СД 1 типа могут играть роль некоторые инфекции, хотя убедительных доказательств этого до настоящего времени нет. Согласно «гигиенической гипотезе», снижение уровня антител против H. pylori, цитомегаловируса, вируса Эпштейн–Барр и токсоплазмы у пациентов с СД 1 типа уменьшает воздействие микробных стимулов, что увеличивает риск заболевания [22]. Инфицирование двумя вирусами Коксаки (B3 и B6) было связано с уменьшением риска развития СД 1 типа за счет перекрестной иммунологической защиты [23]. Наоборот, кишечные инфекции, вызванные ротавирусами и другими энтеровирусами, были ассоциированы с манифестацией и риском развития СД 1 типа [14, 22, 23, 26]. Обсервационное исследование с участием больных СД 1 типа до 15-летнего возраста показало, что перинатальные инфекции были связаны с повышенным риском аутоиммунных заболеваний, в то время как посещение дошкольных учреждений, которые способствовали микробной экспозиции, снижало риск развития СД 1 типа [42]. В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что риск развития СД 1 типа может быть связан с типом микробного агента и временем экспозиции, хотя при этом большое значение имеют различные вмешивающиеся факторы.

ВЫВОДЫ

Таким образом, сравнительно недавно было признано, что КМ играет важнейшую роль в регулировании иммунно-метаболической оси, а ее изменения, связанные со стилем жизни (особенности диеты, гигиена и др.) в развитых странах могут способствовать увеличению распространенности аутоиммунных и метаболических заболеваний. СД 1 и 2 типа представляют собой два примера заболеваний, опосредованных взаимодействиями между КМ и иммунной системой с последующим развитием специфических органных аутоиммунных и/или метаболических дисфункций. Понимание роли КМ при этих двух заболеваниях может способствовать

развитию новых стратегий профилактики и лечения, способных устранять дисбаланс, который приводит к воспалению, в дальнейшем манифестирующим явными аутоиммунными или метаболическими расстройствами. Специфические компоненты КМ, способствующие или защищающие от этих расстройств, в будущем могут рассматриваться как возможные молекулярные мишени. Данные, полученные в научных исследованиях на экспериментальных животных и с участием людей, уже сегодня позволяют утверждать, что кишечные бутират-продуцирующие бактерии повышают барьерную функцию слизистой оболочки кишечника и позитивно влияют на иммунорегуляторные механизмы, обычно нарушенные у больных СД 1 и 2 типа. Тем не менее, для лучшего понимания конкретного вклада специфических компонентов КМ и других факторов окружающей среды необходимы дальнейшие хорошо спланированные проспективные исследования на людях. Эта информация необходима для разработки и внедрения новых эффективных стратегий профилактики и лечения, которые бы прицельно воздействовали на специфические компоненты кишечной экосистемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Amar J, Serino M, Lange C.* Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. Diabetologia 2011;54:3055–61.
2. *Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI.* Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104:979–84.
3. *Bergstrum A, Skov TH, Bahl MI.* Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. Appl Environ Microbiol. 2014;80:2889–900.
4. *Bosi E, Molteni L, Radaelli MG.* Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. Diabetologia. 2006;49:2824–7.
5. *Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A.* Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. PLoS One. 2011;6:e25792.
6. *Brugman S, Klatter FA, Visser JT.* Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? Diabetologia. 2006;49:2105–8.
7. *Calcinaro F, Dionisi S, Marinaro M.* Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. Diabetologia. 2005;48:1565–75.
8. *Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T.* Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. Gut 2009;58:1091–103.
9. *Cardwell CR, Stene LC, Joner G.* Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Diabetologia. 2008;51:726–35.
10. *Caricilli AM, Picardi PK, de Abreu LL.* Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. PLoS Biol. 2011;9:e1001212.
11. *Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC.* Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. Nature. 2013;500:585–8.
12. *Gauffin Cano P, Santacruz A, Moya Б, Sanz Y.* Bacteroides uniformis CECT 7771 ameliorates metabolic and immunological dysfunction in mice with high-fat-diet induced obesity. PLoS One. 2012;7:e41079.
13. *Giongo A, Gano KA, Crabb DB.* Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. ISME J 2011;5:82–91.
14. *Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL.* Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. Diabetes. 2000;49:1319–24.
15. *Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ.* Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. Am J Clin Nutr. 2011;94:58–65.
16. *Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E.* Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. Am J Clin Nutr. 2008;87:534–8.
17. *Karlsson CL, Molin G, Cilio CM, Ahrnй S.* The pioneer gut microbiota in human neonates vaginally born at term – a pilot study. Pediatr Res 2011;70:282–6.
18. *Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I.* Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. Nature. 2013;498:99–103.
19. *Kim KA, Gu W, Lee IA, Joh EH, Kim DH.* High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway.

PLoS One. 2012;7:e47713.
20. *King C, Sarvetnick N.* The incidence of type-1 diabetes in NOD mice is modulated by restricted flora not germ-free conditions. PLoS One. 2011;6:e17049.
21. *Kootte RS, Vrieze A, Holleman F.* The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2012;14:112–20.
22. *Krause I, Anaya JM, Fraser A.* Anti-infectious antibodies and autoimmune-associated autoantibodies in patients with type I diabetes mellitus and their close family members. Ann NY Acad Sci. 2009;1173:633–9.
23. *Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O.* Coxsackie virus B1 is associated with induction of T-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. Diabetes. 2014;63:446–55.
24. *Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW.* Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. PLoS One. 2010;5:e9085.
25. *Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J.* Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature. 2013;500:541–6.
26. *Lunnrot M, Korpela K, Knip M.* Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. Diabetes. 2000;49:1314–8.
27. *Marietta EV, Gomez AM, Yeoman C.* Low incidence of spontaneous type 1 diabetes in non-obese diabetic mice raised on gluten-free diets is associated with changes in the intestinal microbiome. PLoS One. 2013;8:e78687.
28. *Maslowski KM, Mackay CR.* Diet, gut microbiota and immune responses. Nat Immunol. 2011;12:5–9.
29. *Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM.* Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. BMC Med 2013;11:46.
30. *Musso G, Gambino R, Cassader M.* Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? Diabetes Care. 2010;33:2277–84.
31. *Peng J, Narasimhan S, Marchesi JR, Benson A, Wong FS, Wen L.* Long term effect of gut microbiota transfer on diabetes development. J Autoimmun. 2014;53:85–94.
32. *Pereira PF, Alfenas Rde C, Arajo RM.* Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. J Pediatr. (Rio J) 2014;90:7–15.
33. *Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, Sundvall J, Salomaa V.* Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. Diabetes Care. 2011;34:392–7.
34. *Qin J, Li Y, Cai Z.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature 2012;490:55–60.
35. *Rewers M, Liu E, Simmons J, Redondo MJ, Hoffenberg EJ.* Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 2004;33:197–214, xi.
36. *Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE.* Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science. 2013;341:1241214.
37. *Roep BO, Tree TI.* Immune modulation in humans: implications for type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2014;10:229–42.
38. *Santacruz A, Collado MC, Garcia-Valdes L.* Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. Br J Nutr. 2010;104:83–92.
39. *Salonen A, Lahti L, Salojarvi J.* Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men. ISME J. 2014 (doi:10.1038/ismej.2014.63).
40. *Sanz Y, Moya-Perez A.* Microbiota, inflammation and obesity. In: Lyte Mark, Cryan John F, eds. Microbial Endocrinology: The Microbiota–Gut–Brain Axis in Health and Disease. New York: Springer, 2014:291–317.
41. *Sanz Y, Rastmanesh R, Agostoni C.* Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity: how far are we? Pharmacol Res. 2013;69:144–55.
42. *Sanz Y, Olivares M, Moya-Pŭrez A, Agostoni C.* Understanding the role of gut microbiome in metabolic disease risk. Pediatric Research. 2015;77(1-2):236-244.
43. *Sapone A, de Magistris L, Pietzak M.* Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. Diabetes. 2006;55:1443–9.
44. *Secondulfo M, Iafusco D, Carratu R.* Ultrastructural mucosal alterations and increased intestinal permeability in non-celiac, type I diabetic patients. Dig Liver Dis. 2004;36:35–45.
45. *Soyucen E, Gulcan A, Aktuglu-Zeybek AC, Onal H, Kiykim E, Aydin A.* Differences in the gut microbiota of healthy children and those with type 1 diabetes. Pediatr Int. 2014;56:336–43.
46. *Vaarala O, Atkinson MA, Neu J.* The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between

intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. Diabetes. 2008;57:2555–62.
47. *Verdam FJ, Fuentes S, de Jonge C.* Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. Obesity 2013;21:E607–15.
48. *Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho F.* Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. Science. 2010;328:228–31.
49. *Wen L, Ley RE, Volchkov PY.* Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. Nature 2008;455:1109–13.
50. *Wu X, Ma C, Han L.* Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. Curr Microbiol. 2010;61:69–78.
51. *Zhang X, Shen D, Fang Z.* Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. PLoS One. 2013;8:e71108.39.

РЕЗЮМЕ

Изменение кишечного микробиома как важный фактор риска развития метаболических заболеваний

С.М. Ткач, А.С. Ларрин, А.В. Пидаев

В обзоре освещены современные представления о роли кишечной микробиоты и ее генома в развитии таких метаболических заболеваний как ожирение и сахарный диабет. Показано, что кишечная микробиота влияет на изменение энергетического баланса (увеличение получения энергии из потребляемых нутриентов) и иммунитета (способствует развитию воспаления и аутоиммунных процессов), приводящих к метаболической дисфункции, в частности, к ожирению, резистентности к инсулину или его дефициту. Рассмотрены конкретные изменения состава кишечной микробиоты и ее функций у пациентов с СД 1 и 2 типа, а также с ожирением. Сделан вывод о том, что кишечная микробиота играет роль в усилении защитного кишечного барьера и регуляции воспаления, а воздействие на ее характерные изменения, являющиеся патофизиологической особенностью СД 1 и 2 типа, в настоящее время рассматривается как важная общая цель для будущих превентивных подходов при этом заболевании.

Ключевые слова: кишечная микробиота, кишечный дисбиоз, ожирение, сахарный диабет.

РЕЗЮМЕ

Зміни кишкового мікробіому як важливий фактор ризику розвитку метаболічних захворювань

С.М. Ткач, О.С. Ларін, А.В. Підаєв

В огляді висвітлено сучасні уявлення про роль кишкової мікробіоти та її геному в розвитку таких метаболічних захворювань як ожиріння та цукровий діабет. Показано, що кишкова мікробіота впливає на зміни енергетичного балансу (підвищення отримання енергії з нутрієнтів) та імунітету (сприяння розвитку запалення та аутоімунних процесів), що призводять до метаболічної дисфункції, зокрема, до ожиріння, резистентності до інсуліну або його дефіциту. Розглянуто конкретні зміни складу кишкової мікробіоти та її функцій у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу, а також з ожирінням. Зроблено висновок, що кишкова мікробіота відіграє важливу роль в посиленні захисного кишкового бар'єру та регуляції запалення, а вплив на її характерні зміни, що є патофізіологічними особливостями ЦД 1 та 2 типу, сьогодні розглядається як важлива загальна ціль для майбутніх превентивних підходів при цьому захворюванні.

Ключові слова: кишкова мікробіота, кишковий дисбіоз, ожиріння, цукровий діабет.

SUMMARY

Changes in gut microbiome as important risk-factor for development of metabolic diseases

S. Tkach, O. Larin, A. Pidaiev

In the article the up-to-date imaginations about the role of gut microbiota and its genome in development of such metabolic diseases as obesity and diabetes mellitus are presented. It had shown that gut microbiota influence alterations in energy balance (increased energy harvest) and immunity (inflammation and autoimmunity), leading to metabolic dysfunction (e.g., obesity, insulin resistance and deficiency). Detail alterations of structure and functions of gut microbiota in obesity and diabetes mellitus are considered. It had concluded that gut microbiota could exert protective roles by strengthening gut barrier function and regulating inflammation, as alterations in these are a pathophysiological feature of both disorders, constituting common targets for future preventive approaches.

Key words: gut microbiota, gut dysbiosis, obesity, diabetes mellitus.

Дата надходження до редакції 11.07.2016 р.