



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Роль кишечной микробиоты в развитии ожирения у детей

Заведующий кафедрой педиатрии №2
ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России,

д.м.н., проф. **Налётов Андрей Васильевич**

Ассистент кафедры внутренних болезней №4 **Пушкарук В.В.**

Доцент кафедры педиатрии №2, к.м.н., доцент **Масюта Д.И.**

- Ожирение – патология, которая характеризуется сложным нарушением обмена веществ, вызванная различными генетическими и эпигенетическими факторами.
- По данным ВОЗ примерно 1/3 населения мира имеет избыточный вес, а 10% страдают ожирением. Прогнозируется, что к 2030 году число людей, страдающих ожирением, во всем мире достигнет 1,12 миллиарда.



Kelly T. et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (Lond) 2008;32:1431–1437.

- Риск ожирения для здоровья человека стал важной глобальной проблемой здравоохранения.
- Ожирение проявляется не только изменениями внешнего вида, но также связано с нарушениями метаболизма липидов и глюкозы, хроническим воспалением, окислительным стрессом и повышенным риском различных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, сахарного диабета, онкологической патологии.

Bendor CD. et al. Cardiovascular morbidity, diabetes and cancer risk among children and adolescents with severe obesity. Cardiovasc Diabetol. 2020;19:79.

В последние годы появляется все больше данных о том, что дисбаланс кишечной микробиоты может быть фактором, который играет важную роль в патогенезе ожирения



- Здоровая микробиота кишечника, как правило, очень разнообразна; и наоборот, относительное отсутствие разнообразия микробиоты кишечника может приводить к различным заболеваниям и в т.ч. к ожирению.

Lloyd-Price J. et al. The healthy human microbiome. Genome Med. 2016;8:51.

- Еще одним признаком здоровой микробиоты кишечника является динамическое равновесие, которое относится к ее способности противостоять внешним факторам и возвращаться в здоровое состояние, например, при лечении антибиотиками.
- Состав микрофлоры каждого биотопа ЖКТ является постоянным, что связано со способностью микроорганизмов фиксироваться к строго определенным рецепторам эпителиальных клеток слизистой оболочки.

Bäckhed F, et al.. Cell Host Microbe. 2012;12:611–622

- Изменения в структуре и метаболизме микробиоты кишечника будут влиять на физиологические процессы организма хозяина, такие как усвоение питательных веществ и энергетический обмен.



- Первые доказательства связи между кишечной микробиотой и ожирением были получены в исследованиях на стерильных мышах. Пересадка микробиоты кишечника от мышей, выращенных традиционным способом, стерильным мышам увеличивала содержание у них жировой ткани и уровня инсулинорезистентности даже при уменьшении потребления пищи.

Bäckhed F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:15718–15723.

- Предполагается, что ожирение может быть связано с соотношением двух доминирующих бактериальных типов: *Firmicutes* и *Bacteroidetes*.
- Микробиота кишечника мышей с ожирением показала снижение у них количества *Bacteroidetes* и пропорциональное увеличение *Firmicutes*.

Turnbaugh P.J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006;444:1027–1031.



- Изменения в соотношении *Firmicutes/Bacteroidetes* в пользу увеличения доли *Firmicutes* выявлены и в исследованиях на взрослых пациентах с ожирением.

Indiani CMDSP et al. Child Obes. 2018;14:501–509.

- В свою очередь в исследовании, сравнивающего кишечную микробиоту людей с ожирением и здоровых людей на основании общедоступной базы данных кишечной программы в США, было проанализировано кишечную микробиоту 1655 здоровых и 898 взрослых с ожирением. Обнаружено, что соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* у людей с ожирением было относительно низким. Авторы указывают, что необходимы дополнительные исследования для изучения взаимосвязи между микробиотой кишечника и ожирением.

Wu T. et al. Microbiol China. 2020;47:4328–4337.



- На сегодняшний день установлено, что микроорганизмы, связанные с ожирением, являются видоспецифичными и что бактерии одного и того же рода могут оказывать противоположное действие, что может быть связано со сложным метаболическим механизмом ожирения.
- *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* являются традиционными пробиотиками, играющими важную роль в балансе микроэкологии кишечника человека.
- Метаанализ, изучающий влияние *Lactobacillus* на массу тела у субъектов с избыточным весом, позволил обнаружить, что положительные эффекты бактерий зависят от вида. Так, увеличение количества *L. paracasei* отрицательно коррелировало с ожирением, а повышение концентрации *L. reuteri* и *L. gasseri* значимо коррелировало с ожирением.

Crovesy L. et al. Int J Obes (Lond) 2017; 41: 1607–1614

- Обнаружено, что повышение количества *M. smithii* и *B. animalis* ассоциировано с нормальным весом, а *L. reuteri* – с ожирением.

Million M. Int J Obes (Lond) 2012;36:817–825.



МЕХАНИЗМЫ ОЖИРЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА

- В экспериментах на животных обнаружено, что при отсутствия различий в диете доля общего жира в теле у мышей, колонизированных микробиотой от пациентов с избыточной массой, значительно увеличивался по сравнению с мышами, колонизированными микробиотой худых людей. Данное открытие указывает на то, что кишечная микробиота «тучного типа» обладает повышенной способностью поглощать энергию из рациона.

Turnbaugh P.J. et al. Nature. 2006; 444: 1027–1031

- Микробиота кишечника ферментирует сложные углеводы в короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые либо всасываются в кишечнике, либо выделяются с фекалиями.
- КЦЖК имеют решающее значение для регуляции энергетического гомеостаза. После абсорбции они могут индуцировать липогенез и увеличивать запасы триглицеридов.
- Выявлено, что более высокие концентрации КЦЖК в кале связаны с повышенной проницаемостью кишечника, ожирением и гипертонией. Уровень КЦЖК в кале у женщин положительно коррелируют с ожирением, окружностью талии и другими показателями метаболического синдрома.

Teixeira TF et al. Br J Nutr. 2013;109:914–919.



МЕХАНИЗМЫ ОЖИРЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА

- При этом в ряде исследований установлено, что диетические добавки с КЦЖК (бутиратом) могут способствовать улучшению гомеостаза глюкозы и чувствительности к инсулину и фактически препятствуют развитию ожирения.
Lin H. V. et al. PLoS One. 2012; 7 (4): e35240.
- В свою очередь, пищевые волокна, которые являются основным источником КЦЖК, обладают положительным эффектом в отношении поддержания здорового веса.
- Очевидные противоречия между результатами проведенных исследований могут быть связаны с тем, что КЖК действуют не только в качестве источников энергии, а также как сигнальные молекулы и оказывают множество воздействий на хозяина, включая влияния на гормональную систему и процессы воспаления.



МЕХАНИЗМЫ ОЖИРЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА

- Кишечная микробиота влияет на потребление пищи, регулируя работу мозга, способствуя выработке нейромодуляторов, таких как серотонин, который играет важную роль в регуляции функции ЖКТ.
- Лактат, вырабатываемый *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, действует как субстрат для нейронных клеток и может продлевать ощущение сытости.

Silberbauer C.J. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2000; 278: R646–R653.

- Микробиота кишечника участвует в оси кишечник-мозг, регулируя гормоны кишечника, секретируемые энтероэндокринными клетками.
- Пептид YY, панкреатический полипептид и глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) представляют собой пептиды, которые играют важную роль в передаче информации по оси кишечник-мозг.

✓ пептид YY снижает аппетит;

✓ панкреатический полипептид снижает секреторную функцию желудка, тормозит его моторику, расслабляет сфинктеры ЖКТ.

✓ GLP-1 снижает уровень глюкагона, замедляет опорожнение желудка, стимулирует синтез инсулина и снижает потребление пищи.

- Исследования показали, что уровни пептидов YY и GLP-1 у пациентов с ожирением значительно снижены.

Federico A. In Vivo. 2016; 30: 321–330.



МЕХАНИЗМЫ ОЖИРЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА

- Имеющиеся данные показывают, что микробиота кишечника и ее метаболиты могут проникать через кишечный барьер, повреждая внутренние органы, что приводит к хроническому воспалению.
- Концентрации ЛПС в крови имеет низкие значения у здоровых людей, но могут достигать высоких концентраций у пациентов с ожирением и вызывать метаболическую эндотоксемию, что приводит к развитию хронического воспаления и увеличивает гиперплазию адипоцитов.
- В исследовании была обнаружена сильная корреляция между повышенным уровнем ЛПС и уменьшением количества *Bifidobacterium* spp., а также показано, что повышение уровня бифидобактерий с использованием пребиотика – олигофруктозы приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов в плазме и уменьшению веса тела и висцеральной жировой массы.



МЕХАНИЗМЫ ОЖИРЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА

- Показано, что кишечная микробиота влияет на циркадные ритмы хозяина в зависимости от диеты. Нарушение циркадного ритма может привести к увеличению массы тела.

Racz B. et al. Physiol Res. 2018;67:S409–S420.

- В результате фекальной трансплантации от людей, страдающих от смены часовых поясов, стерильным мышам у них развилось ожирение и резистентность к инсулину. Из-за нарушения ритма питания синдром смены часовых поясов вызывает кишечный дисбиоз, способствуя повышению уровня гликемии и развитию ожирения.

Thaiss C.A. et al. Cell. 2014;159:514–529

- Микробиота кишечника изменяет соотношение и относительное количество желчных кислот, что может объяснить ее влияние на гомеостаз глюкозы и инсулина. Снижение концентрации желчных кислот в кишечнике может быть связано с избыточным бактериальным ростом и воспалением.

Cerdó T. et al. Nutrients 2019; 11: 635.



СОБСТВЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- На базе ГБУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка» обследовано 98 детей школьного возраста с конституционально-экзогенным ожирением.
- Диагноз выставлялся согласно Клиническим рекомендациям «Ожирение у детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2021).



СОБСТВЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- **Основную группу** составили пациенты с ожирением – 98 детей
- **Группу контроля** составили 30 детей с нормальной массой тела.



- Всем детям была проведена диагностика СИБР при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой и использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода **«ЛактофаН2»** (ООО «АМА», Россия).
- Концентрацию ЛПС в сыворотке крови устанавливали с помощью адаптированного к клинике ЛАЛ-теста «E-toxate» («Sigma Chem. Co.», США).



СОБСТВЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Наличие СИБР



СОБСТВЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Концентрация ЛПС в сыворотке крови



Выводы

- Микробиотический кишечный дисбаланс рассматривается в качестве одного из звеньев развития ожирения.
- Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения не полностью изучена. Кишечная микробиота влияет на аппетит, поглощение энергии, накопление жира, циркадный ритм и хроническое воспаление, приводящее к ожирению.
- Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли кишечной микробиоты в развитии ожирения.
- СИБР выявлен у большинства детей с ожирением и сопровождается повышением уровня ЛПС в сыворотке крови, что лежит в основе развития хронического воспаления.



Благодарю за внимание!

