



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-76-82

Состояние микробиоты кишечника при дислипидемии у детей

Харитонов Л. А.¹, Папышева О. В.², Маяцкая Т. А.¹, Котайш Г. А.²

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

² Государственная клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана, Москва, Россия

State of the micro-biota of bowels with dislipidemii in the children

L. A. Kharitonova¹, O. V. Papisheva², T. A. Mayatskaya¹, G. A. Kotaysh²

¹ Pirogov Medical University, Moscow, Russia

² State Clinical hospital № 29 them. Baumann, Moscow, Russia

Для цитирования: Харитонов Л. А., Папышева О. В., Маяцкая Т. А., Котайш Г. А. Состояние микробиоты кишечника при дислипидемии у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;171(11): 76–82. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-76-82

For citation: Kharitonova L. A., Papisheva O. V., Mayatskaya T. A., Kotaysh G. A. State of the micro-biota of bowels with dislipidemii in the children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;171(11): 76–82. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-76-82

✉ **Corresponding author:**

Харитонов

Любовь Алексеевна

Lubov A. Kharitonova

luba2k@mail.ru

Scopus Author ID: 7004072783

Харитонов Л. А. д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей Факультета дополнительного профессионального образования; Scopus Author ID: 7004072783

Папышева О. В. к.м.н., главный врач; Scopus Author ID: 57189702365

Маяцкая Т. А. аспирант кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Факультета дополнительного профессионального образования; ORCID ID: 0000-0001-8760-3231

Котайш Г. А. к.м.н., врач-акушер-гинеколог; ORCID ID: 0000-0003-1090-097X

Lubov A. Kharitonova, Doct. of Med.Sci., professor, head. Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education, Scopus Author ID: 7004072783

Olga V. Papisheva, Cand. of Med. Sci., chief physician; Scopus Author ID: 57189702365

Tatiana A. Mayatskaya, postgraduate of the Department of Pediatrics with the infectious Diseases in the children of Faculty of additional professional education, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8760-3231>

Galina A. Kotaysh, Cand. of Med. Sci., obstetrician-gynecologist, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1090-097X>

Резюме

Микробиота кишечника привлекает все большее внимание ученых как ключевой игрок в патофизиологии различных хронических заболеваний. Микробиом считается связующим звеном между нарушениями обмена веществ, ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией, сахарным диабетом, гипертонией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Недавние исследования связывают изменения микробиоты кишечника с развитием множества патологических состояний, включая СД 2 типа, ожирение, ЖКБ и НАЖБП. В этом обзоре представлены потенциальные механизмы развития перечисленных заболеваний в ответ на изменения микробиоты кишечника, включающие в себя: повышение проницаемости кишечника, развитие неспецифического воспаления и выработку аутоантител. Многие исследования противоречат друг другу, что подтверждает необходимость проведения дальнейших научных изысканий в этой области.

Ключевые слова: микробиота, ожирение, дислипидемия

Summary

The gut microbiota has attracted increasing attention during the last several years as a key player in the pathophysiology of chronic disease. Microbiome is considered to be the link between metabolic disorders, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, diabetes, hypertension and cardiovascular diseases. Recent findings have related the intestinal microbiota to a plethora of pathological conditions, including type 2 diabetes, obesity, cholelithiasis and nonalcoholic steatohepatitis. This review presents potential mechanisms for the development of these diseases in response to changes in the gut microbiota. They involve increased gut permeability, low-grade inflammation and autoantibodies. Many studies contradict each other, which confirms the need for further scientific research in this area.

Keywords: microbiota, obesity, dyslipidemia

Микробиота кишечника считается «открытым» органом человека и выполняет ряд важных функций: помогает в усвоении питательных веществ, жиров, жирорастворимых витаминов, сложных углеводов и растительных полисахаридов; участвует в метаболизме желчных кислот и синтезе витаминов; осуществляет барьерную функцию; способствует становлению иммунитета; поддерживает кишечный эпителиальный барьер, регулирует проницаемость кишечной стенки; нормализует высшую нервную деятельность [1, 2].

Основными компонентами микробиоты кишечника являются бактерии отделов Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria и прокариоты Archaea. Также в микробиоме присутствуют вирусы, грибки и простейшие [3, 4]. Центральным инструментом для фундаментального изучения микробных сообществ человека стала метагеномика, в частности, секвенирование участков гена 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК), присутствующей во всех бактериях и отличающейся между разными видами и родами [5].

Кишечная микробиота начинает формироваться еще внутриутробно [3, 6, 7]. В раннем возрасте она очень динамична, и ее состав определяется такими факторами, как: способ родоразрешения (естественные или оперативные роды), вид вскармливания ребенка (грудное или искусственное), состав прикорма, структура микробиоты матери после родов, материнская дородовая или ранняя постнатальная диеты, гигиена окружения новорожденного и прием антибиотиков [1, 4, 8]. С переходом от грудного вскармливания к прикорму микробиота ребенка претерпевает значительные изменения [9]. Н. Zhong et al. [8] в своей работе подчеркнули влияние продолжительности грудного вскармливания и диеты на микробиом у детей.

Сегодня микробиота кишечника привлекает все большее внимание ученых как ключевой игрок в патофизиологии хронических заболеваний [9, 10]. Микробиом считается связующим звеном между нарушениями обмена веществ, ожирением, инсулинорезистентностью (ИР), дислипидемией, сахарным диабетом (СД), гипертонией и сердечно-сосудистой патологией, возникающими еще в детском возрасте [2, 4, 11]. Потенциальные механизмы развития перечисленных заболеваний в ответ на изменения микробиоты кишечника включают в себя: повышение проницаемости кишечника, развитие неспецифического воспаления и выработку аутоантител [12]. Метаболические

последствия, вызванные дисбиозом в раннем возрасте, носят долгосрочный характер [13].

В последние десятилетия широкую популярность приобрела идея о том, что кишечная микробиота может играть важную роль в развитии ожирения, являющегося серьезной медицинской проблемой во всем мире [14]. В 2016 году зарегистрировано более 650 миллионов взрослых с ожирением; число детей и подростков в возрасте 5–19 лет, страдающих этой патологией, превысило 340 миллионов [15].

К. Nirmalkar et al. [16] у детей с ожирением выявили дислипидемию: повышение содержания триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС) и уменьшение уровня антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Обследованные также имели более высокий уровень ИР и С-реактивного белка (СРБ), сниженную концентрацию адипонектина и повышенное артериальное давление (АД), что было связано с дислипидемией, атеросклерозом, эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и повышало риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Метаболические изменения, ассоциированные с ожирением (ИР, дислипидемия и пр.), начинают развиваться в раннем детстве и могут проявляться в подростковом или юношеском возрастах [17]. По мнению большинства авторов, возникновению перечисленных нарушений способствует кишечный дисбиоз [8, 9, 18, 19].

Анализ кишечного бактериального разнообразия у детей с ожирением, выполненный рядом исследователей [16, 20, 21], показал высокое относительное содержание бактерий Firmicutes (Clostridium и Lactobacillus) и низкое – штаммов типа Bacteroidetes (роды Prevotella и Bacteroides). Аналогичные изменения микробиома отмечены при воспалительных заболеваниях кишечника [22].

По данным других авторов [23], изучивших состав фекальной микробиоты у 295 детей в возрасте 6–7 лет, отношение Bacteroidetes к Firmicutes, а также микробное разнообразие и богатство не зависели от индекса массы тела (ИМТ) ребенка. Клиницистами выявлена связь избыточного веса у детей с ростом Streptococcus bovis. Обратная корреляция установлена между ИМТ и числом бактерий Sutterella wadsworthensis, Marvinbryantia formatexigens, Prevotella melanogenica, Pralix, Burkholderia, некультивируемых Clostridiales II и Akkermansia. С. А. Mbakwa et al. [23] сделали вывод, что избыточный вес обусловлен изменением

как ранее идентифицированных, так и мало изученных бактериальных групп, но не бактериоидов.

К. Nirmalkar et al. [16] у детей с повышенным ИМТ наблюдали увеличение численности членов семейства *Coriobacteriaceae*. В других исследованиях сообщалось, что число бактерий родов *Eggerthella* и *Enterorhabdus* (семейства *Coriobacteriaceae*) в экскрементах млекопитающих положительно коррелировало с уровнями ТГ и концентрацией атерогенного ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что указывало на роль микробиоты в барьерной и метаболической функциях кишечника [24]. Следовательно, дислипидемия (высокий уровень ТГ и ХС ЛПНП в плазме крови) повышала численность бактерий семейства *Coriobacteriaceae* в кишечнике у детей с ожирением.

Кроме того, у подростков с ожирением отмечена более высокая распространенность *Prevotella* [16]. Предполагается, что эти бактерии могут стимулировать синтез интерлейкинов (IL-8, IL-6 и CCL20), причастных к иммунному ответу слизистой оболочки и опосредовать воспалительные реакции [25].

Также у детей с ожирением клиницисты отметили невозможность сосуществования бактерий *Prevotella* с другими кишечными жителями, особенно с *Collinsella* [16]. Подобная конкуренция между микроорганизмами (МО) в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) отсутствовала у детей с нормальным весом. Авторы уверены, что при ожирении члены кишечной микробиоты создают большие сети внутри сообщества. Эти взаимодействия помогают определенной группе МО добиться экологического доминирования и, тем самым, получить больше пищи и территории для распространения. Кроме того, эта дисбиотическая микробная структура участвует в возникновении ожирения другим способом: обладая более высокой эффективностью в извлечении энергии из рациона питания хозяина, она обеспечивает для него дополнительный запас калорий [26].

Широкое обсуждение в современной литературе получило мнение М. А. Stanislawski et al. [13] о том, что по составу микробиоты у младенцев 2-х лет можно предсказать возникновение ожирения в подростковом возрасте. Клиницисты методом секвенирования гена 16S рРНК исследовали микробиоту кишечника у 165 детей на 4, 10, 30, 120, 365 и 730 дни после рождения и оценили влияние ее состава на ИМТ в 12 лет. В качестве предиктора высокого ИМТ в подростковом возрасте были выбраны таксоны рода *Bacteroides* кишечной микробиоты у детей 1–2 лет. Авторы в своем решении опирались на доказательства того, что многие бактерии (такие как протеобактерии, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides fragilis*), ассоциируясь с увеличением ИМТ, оказывают иммунное или метаболическое модулирующее действие [27]. Также М. А. Stanislawski et al. [13] были уверены, что, помимо рода *Bacteroides*, на развитие ожирения оказывают влияние сроки колонизации и тип преобладающих штаммов *Bifidobacterium*. Известно, что ранняя колонизация кишечника штаммами *Bifidobacterium bifidum* отражает переход среды от аэробным к анаэробным условиям с появлением МО, причастных к развитию воспаления

[27, 28]. М. А. Stanislawski et al. [13] в своей работе подтвердили наличие связи между изменениями микробиома кишечника (преобладания *Bacteroides* и *Bifidobacterium bifidum*) у младенцев в возрасте 2 года с развитием ожирения в 12 лет.

Однако в литературе имеется и противоположное мнение о влиянии *Bifidobacterium* на ИМТ: К. Korpela et al. [29] установили, что эти виды бактерий, наоборот, способствуют укреплению здоровья, особенно у младенцев; например, избытие *Bifidobacterium sp.* и *Bifidobacterium longum* в трехмесячном возрасте связано с более низким ИМТ у подростков. В отношении *Bacteroides* другими авторами доказано: к появлению избыточного веса у подростков приводит не увеличение, а, наоборот, уменьшение их количества в первые 3 месяца жизни [10], что также противоречило результатам исследования М. А. Stanislawski et al. [13].

Еще одни клиницисты оспорили мнение М. Станиславского и соавт. [13] о связи состава микробиоты кишечника в раннем возрасте с ИМТ в подростковом периоде. S. Moossavi и М. В. Azad [30] согласны с тем, что события в раннем возрасте имеют долгосрочные последствия для здоровья, а также с тем, что микробиота кишечника способствует получению энергии и увеличению веса. В то же время, клиницисты уверены, что существует множество других факторов, способствующих увеличению веса в течение всех периодов детства. На их взгляд, биологически неправдоподобными кажутся данные М. А. Stanislawski et al. [13] о том, что у 50% подростков повышение ИМТ объясняется изменением микробиоты в младенчестве.

В подтверждение вышесказанного А. М. Karvonen et al. [31], обследовав 502 детей, из которых 146 (29%) – имели избыточный вес или ожирение, доказали, что факторами риска развития этих патологий были: прегравидарный ИМТ матери, масса тела и длина при рождении самого ребенка, искусственное вскармливание в течение первого года жизни, а также употребление фаст-фуда и длительное пребывание у телевизора или экрана компьютера в возрасте старше 3-х лет. В то же время, при наличии избыточного веса или ожирения отмечена относительно высокая численность родов *Parabacteroidetes* (*Bacteroidetes*; *Bacteroidales*), *Dorea* (*Firmicutes*; *Clostridiales*) и низкая – семейства *Peptostreptococcae*. Авторы пришли к заключению, что некоторые отличия в кишечном составе бактерий при ожирении можно наблюдать уже в 3 года, однако они не являются ведущими в патогенезе заболевания.

J. Bai et al. [32] в своем исследовании, проведенном на 267 детях в возрасте 7–18 лет (американский проект Gut), выявили наличие значимой связи между уровнем ИМТ, образом жизни (частотой физических упражнений, типом диеты, использованием антибиотиков и пробиотиков) и составом кишечной микробиоты. Обогащенность протеобактериями (*Proteobacteria*) повышалась при увеличении ИМТ; бактериями *Firmicutes* – при частых физических нагрузках и средиземноморской диете. Следовательно, исследования о степени влияния микробиома кишечника у младенцев на развитие ожирения в подростковом возрасте

следует продолжать для получения однозначных результатов.

Сегодня доказана причастность кишечной микробиоты к возникновению не только самого ожирения, но и ассоциированного с ним неспецифического воспаления. Так, S. Rampelli et al. [26] продемонстрировали, что употребление жиров и дислипидемия увеличивают количество эндотоксинов в крови, обуславливающих повышение уровня интерлейкинов (ИЛ, IL) и фактора некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor, TNF-α). Авторы обнаружили более высокие концентрации IL-6, IL-8 и TNF-α в плазме крови, связанные с переизбытком в микробиоме кишечника грамотрицательных бактерий, таких как *Veillonella*, *Akkermansia*, *Bacteroides* и *Parabacteroides*.

По мнению V.K. Ridaura et al. [33], микробиота кишечника при ожирении характеризуется низкой степенью биоразнообразия и обогащения представителями семейств *Enterobacteriaceae* и *Erysipelotrichaceae*, а также присутствием сульфатредуцирующих видов *Bilophila wadsworthia*. Сопутствующая перегрузка кишечной микробной экосистемы энтеробактериями и сульфатредуцирующими бактериями консолидирует воспаление, связанное с ожирением, и усиливает ИР [26].

Известно, что ожирение и дислипидемия могут привести к возникновению эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [16]. ЭД представляет собой прогрессирующее повреждение эндотелия сосудов с нарушением процессов вазодилатации и вазоконстрикции, обусловленным снижением доступности оксида азота (NO) [34]. ЭД стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF-α), усиливающих экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках с образованием мелких бляшек в сосудах [35].

Как было сказано ранее, на развитие ожирения и ИР оказывает влияние микробиота человека, а некоторые ее специфические члены присутствуют не только в кале пациентов с атеросклерозом, но и в атеросклеротических бляшках сосудов. Так, O. Koren et al. [36] в кале и бляшках пациентов с атеросклерозом обнаружили кишечные бактерии, включая представителей семейства *Veillonellaceae*, роды *Ruminococcus* и *Bacteroides*. Другие авторы [16] признали маркером ЭД бактерии *Collinsella*, так как они доминировали у подростков, страдающих ожирением, и в других работах обнаруживались в бляшках и кале больных атеросклерозом [37], а также у пациентов с ревматоидным артритом [38].

K. Nirmalkar et al. [16] изучили ассоциацию между разнообразием кишечной микробиоты и уровнем маркеров ЭД: васкулярной молекулы клеточной адгезии 1 (vascular cell adhesion molecule 1 [VCAM-1]), молекулы межклеточной адгезии 1 (intercellular adhesion molecule 1 [ICAM-1]) и Е-селектина. Многомерный анализ у детей с ожирением показал: положительную корреляцию между количеством в кале бактерий семейства *Veillonellaceae* и содержанием в крови VCAM-1; прямую зависимость между числом *Ruminococcus*, уровнем ICAM-1 и холестерина; связь между количеством *Bacteroidales*, ICAM-1 и концентрацией Е-селектина. Следовательно, изменения кишечной

микробиоты могут служить маркерами ЭД, вызывающей атеросклероз и другие сердечно-сосудистые заболевания.

Особого внимания заслуживают исследования, изучавшие связь между структурой микробиома кишечника и наличием сахарного диабета, характеризующегося дислипидемией [39–41]. J. de la Cuesta-Zuluaga et al. [42] обнаружили большее количество патогенных микроорганизмов (в частности, *E. Coli*) в кале у больных СД 2 типа, по сравнению со здоровыми людьми. Авторы установили, что некоторые изменения микробиома, обусловленные наличием диабета, могут быть устранены лекарствами, такими как метформин. В двух крупных исследованиях микробиоты при СД 2 типа были выявлены биомаркеры заболевания, причем они различались между китайской и европейской когортами [43, 44]. P. Gholizadeh et al. [41] уверены, что наличие СД связано с синтезом короткоцепочечных жирных кислот, ферментацией кишечной микробиоты и эндотоксемией.

Изменения микробиома отмечаются также при СД 1 типа [45]. Это многофакторное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся прогрессирующей потерей инсулин-продуцирующих β-клеток в островках Лангерганса поджелудочной железы [46–48]. Среди причин, приводящих к развитию заболевания, основными считаются генетические механизмы. В то же время, в литературе широко обсуждается влияние факторов окружающей среды (глютенсодержащей диеты, приема антибиотиков и пр.), тесно связанных с изменениями кишечной микробиоты [49].

В современных исследованиях было показано, что у детей при СД 1 типа содержание бактерий *Blautia* и отношение *Firmicutes* к *Bacteroidetes* положительно коррелировали с уровнем гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) [39]. Известно, что кишечные бактерии, продуцирующие бутират, такие как *Ruminococcus* и *Blautia*, могут играть важную роль в регуляции уровня глюкозы и метаболизме липидов [50]. Некоторые авторы сообщали, что число *Blautia* положительно коррелировало не только с содержанием глюкозы в сыворотке и Hb_{A1c} , но и количеством аутоантител [51]. Следовательно, бактерии *Blautia* могут влиять на развитие СД 1 типа посредством регуляции иммунного ответа.

Другие исследователи, изучая микробиом у детей с СД 1 типа, отметили значительное увеличение относительной численности родов *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Veillonella*, *Blautia*, *Enterobacter* и *Streptococcus*, а также уменьшение относительной численности *Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* и *Lachnospira* по сравнению со здоровыми детьми. Пациенты с СД 1 типа имели более высокое содержание провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α, по сравнению с контрольной группой [39]. Известно, что рост *Bacteroides* и бактерий *Veillonella*, утилизирующих лактат и пропионат, способствует повышению проницаемости кишечника и усилению процессов воспаления при СД 1 типа, позволяя антигенам покидать просвет кишечника и стимулировать островковые аутоиммунные ответы [52, 53]. Следовательно, увеличение количества бактерий,

способствующих нарушению целостности эпителия кишечника, может активировать иммунную реакцию при СД 1.

P. G. Gavin et al. [54] подтвердили, что нарушения иммунной системы при СД 1 могут быть обусловлены измененным профилем микробиоты и повышенной проницаемостью кишечника, так как комменсальные бактерии оказывают существенное влияние на процессы созревания и функционирования иммунной системы слизистых оболочек. Повышенная проницаемость кишечника при СД 1 типа повышает абсорбцию антигенов, способных атаковать и повреждать β -клетки поджелудочной железы [55].

Физиологическим модулятором межклеточных соединений, отвечающих за проницаемость кишечника и абсорбцию макромолекул, является зонулин, играющий роль основного регулятора барьерной функции кишечника [45, 56]. Бактериальные антигены и токсины микроорганизмов способны изменять активность зонулина, тем самым, увеличивая проницаемость кишечника [57]. По данным I. Leiva-Gea et al. [39], она была значительно повышена при СД 1 типа, по сравнению с детьми контрольной группы. Кроме того, при СД 1 типа клиницисты обнаружили положительную корреляцию между уровнем зонулина и относительной распространенностью *Bacteroides* и *Veillonella*, а также обратную связь концентрации зонулина с числом *Faecalibacterium* и *Roseburia* [39]. Таким образом, значительное увеличение проницаемости кишечника из-за избыточного роста лактат-утилизирующих бактерий (*Bacteroides*, *Veillonella* и пр.) может быть важным фактором в развитии диабета 1 типа.

Однако в отношении богатства микробиома у детей с СД 1 типа имеется и противоположное мнение. A. D. Kostic et al. [58] выявили значительно меньшее разнообразие доминирующего бактериального сообщества у детей с СД 1 типа, по сравнению со здоровыми наблюдаемыми, и объяснили этот факт наличием аутоиммунного процесса. По данным авторов, уменьшение микробного богатства происходило непосредственно перед началом заболевания, в частности, перед появлением в плазме антител против островковых клеток. Следовательно, необходимо продолжать научные исследования для оценки аспектов участия микробиоты кишечника в возникновении СД 1 типа.

Помимо механизмов развития СД при дисбиозе, сегодня широко обсуждается проблема формирования желчнокаменной болезни (ЖКБ) у детей и роль в патогенезе этой патологии метаболических нарушений, дислипидемии и изменений микробиоты [40, 59]. ЖКБ широко распространена в западных странах как среди взрослых, так и среди детей [60]. В Англии отмечено увеличение случаев проведения холецистэктомии по поводу ЖКБ у детей не старше 16 лет с 0,78 (в 1997 г.) до 2,7 на 100 000 человек (в 2012 году) [61]. В Канаде частота выполнения холецистэктомии у пациентов в возрасте до 18 лет увеличилась с 8,8 (в 1993 г.) до 13,0 на 100 000 человеко-лет (в 2012 г.) [62].

Рядом ученых установлена связь между наличием ЖКБ и высоким риском развития СД,

метаболического синдрома, гипертонии и ишемической болезни сердца [59, 63]. Помимо хорошо изученных факторов, способствующих образованию желчных камней (нарушения подвижности желчного пузыря, повышенной секреции ХС в печени, осаждения твердых кристаллов ХС, увеличения абсорбции желчного и пищевого ХС и пр.), в литературе широко обсуждаются дополнительные патогенетические механизмы развития заболевания, в том числе, качественные, количественные и топографические изменения кишечной микробиоты [64, 65].

Как известно, желчные камни состоят из агрегированных твердых кристаллов ХС, образовавшихся из перенасыщенной холестерином желчи. При ЖКБ гомеостаз ХС значительно нарушается [64]. Формирование желчных камней тесно связано с метаболическими нарушениями, включающими ИР, ожирение, дислипидемию (гипертриглицеридемию), СД 2 типа и метаболический синдром [65]. В частности, ИР оказывает несколько литогенных эффектов: увеличивает активность фермента (редуктазы гидроксил-метил-глутарил-кофермента А), участвующего в синтезе ХС; модулирует экспрессию генов (*ABCG5* и *ABCG8*), ответственных за производство переносчиков ХС; нарушает регуляцию белка *FOXO1* (печеночного фактора транскрипции), причастного к гомеостазу ХС и обратному его транспорту в печень [66, 67].

Особая роль в патогенезе ЖКБ отводится воздействию кишечной микробиоты [68]. Около 80% холестерина в печени трансформируется в желчные кислоты, выделяющиеся в просвет кишечника [69]. Их состав в желчи определяется ферментативной реакцией печеночных клеток и микрофлорой кишечника, катализирующей превращения желчных кислот до медленно всасывающихся мало полярных метаболитов. На системный гомеостаз ХС влияют процессы, происходящие в тонкой кишке, где поглощается пищевая ХС, а во время циркуляции желчных кислот реабсорбируется желчный ХС [59].

T. Wu et al. [70] у детей с ЖКБ обнаружили повышенное количество протеобактерий и снижение числа бактерий родов *Faecalibacterium*, *Lachnospira* и *Roseburia*. Также у этих пациентов выявлено много грамположительных анаэробных бактерий с повышенной активностью 7 α -дегидроксилирования, преобразующих холестерин до литогенной деоксихолевой кислоты, в значительной мере реабсорбирующейся в кишечнике. Повышение содержания деоксихолевой кислоты авторы объяснили также обогащением микробиоты бактериями рода *Oscillospira* [70]. Противоположная тенденция отмечена для типа *Bacteroidetes*: их количество при ЖКБ значительно увеличивалось [71]. Другие авторы в исследованиях на мышах, давая им эффективную литогенную диету, выявили снижение богатства и альфа-разнообразия микробиоты с более низким содержанием *Firmicutes* и уменьшением соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [68]. Следовательно, ряд бактерий кишечного сообщества за счет особенностей ферментативной активности могут оказывать литогенный эффект, провоцируя развитие ЖКБ. Однако степень и механизм этого влияния необходимо

уточнять, продолжая научные изыскания в этой области.

Как было сказано выше, современные исследования связывают изменения микробиоты кишечника с наличием различных заболеваний. Помимо ожирения, СД и ЖБК, в литературе все чаще обсуждается роль микробиома в развитии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [72, 73]. НАЖБП страдают 20–30% населения в западных странах и 5–18% – Азии. Эта патология связана с пандемиями ожирения и чрезмерного потребления фруктозы. Общая распространенность заболевания среди детей достигла 10%, среди подростков – 17%, среди детей и подростков с ожирением – 40–70% [72].

НАЖБП характеризуется накоплением жира в печени (стеатоз) и резистентностью к инсулину, а также считается печеночным проявлением метаболического синдрома, который связан с висцеральным ожирением, ИР, СД, гипертензией и дислипидемией [73]. Эти состояния также являются предикторами поражения печени и прогрессирования ее фиброза [74]. У подростков женского пола с НАЖБП рекомендуется скрининг на синдром поликистозных яичников (СПКЯ), так как оба заболевания имеют общие патогенные механизмы, обусловленные ожирением [75].

M. G. Clemente et al. [72] у детей с диагностированной НАЖБП и гипертрансаминаземией выявили функциональные и морфологические сосудистые изменения (нарушенную дилатацию плечевой артерии, утолщение интимы сонной артерии и изменение желудочковых функций). В исследованиях E. Bonci et al. [76] пациенты с НАЖБП имели более высокий риск развития атеросклероза и прочих ССЗ из-за ИР, проатерогенного липидного профиля, окислительного стресса и системного воспаления.

Известно, что печень обычно не хранит триглицериды, и их накопление в цитоплазме гепатоцитов не является токсичным [69]. В то же время, поступление жиров с пищей и значительный избыток ТГ в плазме вызывают нарушение физиологических механизмов, которые регулируют сбор энергии в печени и жировой ткани. В условиях чрезмерной перегрузки ТГ отмечается накопление жира в печени и усиление ИР, препятствующее фосфорилированию субстратов инсулиновых рецепторов [72]. Ключевым аспектом дисбаланса метаболизма жиров при НАЖБП является нарушение регуляции транслоказы (переносчика) жирных кислот (кластера дифференцировки 36, CD36) и гормончувствительной липазы, отвечающей за гидролиз жира в адипоцитах, что вызывает дисбаланс ТГ, митохондриальное окисление жирных кислот, а также выделение и транспорт липопротеинов [77, 72].

По современным представлениям жировая ткань является решающим фактором в развитии стеатоза печени и хронического воспаления, представляя собой ключевую связь между ожирением и нарушением обмена веществ [72]. Богатые триглицеридами хиломикроны транспортируются, в основном (в 80%), в периферических тканях, где высвобождаются свободные жирные кислоты, доступные для поглощения с помощью липопро-

теинлипазы (ЛПЛ). Одним из сильнейших ингибиторов ЛПЛ является аполипопротеин С-III (АпоС-III). У детей с ИР инсулин не способен эффективно подавлять АпоС-III в печени, что ингибирует действие ЛПЛ в периферических тканях и способствует усвоению печенью остатков хиломикронов богатых ТГ [77].

Несмотря на давно установленные механизмы возникновения НАЖБП, сегодня находит все больше подтверждений гипотеза о роли микробиома кишечника в развитии заболевания. Известно, что кишечные бактерии продуцируют патогенассоциированные молекулярные паттерны (Pathogen-associated molecular patterns, PAMP) – липополисахариды или эндотоксины [72]. Они могут преодолевать нарушенный кишечный барьер, активировать молекулярные механизмы врожденного иммунного ответа и действовать как индукторы прогрессирования НАЖБП. Следовательно, изменения микробиома и повышение проницаемости кишечника способствуют еще большему повреждению печени за счет всасывания PAMP и других продуктов разрушения ткани кишки [78].

S. Berardis, E. Sokal [79] в своей работе подтвердили, что ведущая роль в развитии НАЖБП принадлежит дисбиозу кишечника, который увеличивает проникновение эндотоксинов в портальную систему, усиливая воспаление печени и ИР через активацию Toll-подобного рецептора (TLR), осуществляющего распознавание молекулярных структур патогенов.

A. Nier et al. [73] провели обследование 20 детей с простым стеатозом (стадия 1 НАЖБП) и 29 наблюдаемых с нормальным весом (средний возраст наблюдаемых составил $7,6 \pm 1,1$ года). Активность аланинаминотрансферазы, уровни эндотоксина, липополисахаридсвязывающего белка (LBP), маркеров воспаления и ИР были значительно выше в плазме детей с НАЖБП, чем в контрольной группе. Концентрации эндотоксина и LBP положительно коррелировали с содержанием провоспалительных маркеров, таких как: ингибитор активатора плазминогена-1, СРБ, IL-6 и лептин. Авторы сделали вывод: даже у несовершеннолетних пациентов с ранними стадиями НАЖБП концентрация эндотоксина в плазме повышена, что свидетельствовало об изменениях барьерной функции кишечника, имеющих решающее значение в развитии НАЖБП и присутствующих еще на начальных этапах заболевания.

Другим механизмом повреждения печени при НАЖБП считается повышение содержания в рационе фруктозы, приводящее к активации *de novo* липогенеза и непосредственно к гепатостеатозу [80]. J. S. Sullivan et al. [81] у детей с ожирением и НАЖБП выявили повышенное всасывание фруктозы по сравнению с наблюдаемыми контрольной группы. Этот эффект авторы объяснили изменением ферментации фруктозы бактериальной флорой и активацией белка-переносчика фруктозы (GLUT5) в энтероциты.

Сегодня доказано, что роль микробиома в развитии НАЖБП носит многофакторный характер. Известно, что бактерии кишечника здоровых людей производят следовые количества эндогенного

этанола (ЭЭ) из непоглощенного диетического сахара. В печени из ЭЭ синтезируется ацетальдегид, который, в свою очередь, окисляется до нетоксичного ацетата. Пара «этанол и ацетальдегид» играют важную функцию в поддержании обмена веществ. В условиях чрезмерного роста бактерий тонкой кишки при НАЖБП образуется избыток ЭЭ, обладающий дополнительным повреждающим воздействием на печень [82]. Недавние педиатрические исследования показали, что уровень ЭЭ у пациентов с НАЖБП коррелировал со степенью кишечной проницаемости [72].

Таким образом, сегодня микробиота кишечника привлекает все большее внимание ученых как ключевой игрок в патофизиологии различных хронических заболеваний.

Согласно данным литературы микробиом считается связующим звеном между нарушениями обмена веществ, ожирением, ИР, дислипидемией, СД, гипертонией и ССЗ, возникающими еще в детском возрасте.

Потенциальные механизмы развития перечисленных заболеваний в ответ на изменения микробиоты кишечника включают в себя: повышение проницаемости кишечника, развитие неспецифического воспаления и выработку аутоантител.

Несмотря на наличие достаточного числа работ, посвященных роли микробиоты кишечника в развитии метаболических заболеваний, имеется множество противоречивых результатов, что подтверждает необходимость проведения дальнейших научных изысканий в этой области.