

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И МИКРОЭКОЛОГИЯ КИШЕЧНИКА

Ю.Ю. Борщев^{1,2}, Е.И. Ермоленко^{2,3}

¹ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины»
Северо-западного отделения Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия.

³ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия.

Борщев Юрий Юрьевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Группы экспериментальной патоморфологии Института экспериментальной медицины ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, научный сотрудник Лаборатории биомедицинской микроэкологии Отдела молекулярной микробиологии ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАН; *Ермоленко Елена Игоревна* — доктор медицинских наук, заведующий Лабораторией биомедицинской микроэкологии Отдела молекулярной микробиологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-западного отделения Российской академии наук, профессор кафедры физиологии СПбГУ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: niscon@mail.ru (Борщев Юрий Юрьевич).

Резюме

Метаболический синдром (МС) связан с актуальными заболеваниями: ожирением, и сахарным диабетом, которые сопровождаются изменениями микробиоты кишечника и функционирования иммунной и нейро-гуморальных систем организма. Целью работы явился анализ данных, полученных при исследовании роли микробиоты кишечника при возникновении МС и его коррекции. Затронуты вопросы: особенности микробиоты при МС, метаболические эндотоксемия и бактериемия, роль поверхностных структур и метаболитов бактерий, возможность диагностики и лечения МС с использованием микробиологических подходов.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, микробиота, метаболическая эндотоксемия, метаболиты, пробиотики, пребиотики.

METABOLIC SYNDROME AND INTESTINAL MICROECOLOGY

Y.Y. Borschev^{1,2}, E.I. Ermolenko^{2,3}

¹ Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Medicine of the NorthWest Branch
of the Russian Academy of Science, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: niscon@mail.ru (Yuri I. Borschev — PhD., senior researcher of the Institute of Experimental Medicine, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Metabolic syndrome (MS) is associated with the current diseases: obesity and diabetes, which are accompanied by changes of intestinal microbiota and of immune and neurohumoral systems. The aim of the work was to analyze the data obtained in the study of the role of the intestinal microbiota in case of MS and its correction.

Discussed issues: features of the microbiota in MS metabolic endotoxemia and bacteremia, the role of surface structures and metabolites of bacteria, the ability to diagnostics and treatment of MS using microbiological approaches.

Key words: obesity, diabetes, microbiota, metabolic endotoxemia, metabolites, probiotics, prebiotics.

Статья поступила в редакцию 10.01.14, принята к печати 23.01.2014.

Введение

Метаболический синдром (МС), впервые описанный G. Reaven в 1988 году, по современным представлениям является комплексом метаболических, гормональных и клинических нарушений [1–3]. Экспертами ВОЗ ситуация по распространности МС расценивается как пандемия XXI века [4], со стойкой тенденцией к омоложению [5, 6]. Даже при ненарушенной толерантности к глюкозе, МС в Европе выявляется у 10 % женщин и у 15 % мужчин. При развитии нарушения толерантности к глюкозе процент ее выявления возрастает до 42 % у женщин и до 64 % у мужчин, а при наличии сахарного диабета (СД), соответственно, до 78 % и 84 % [7]. МС связан со сбоями в системе поддержания уровня глюкозы, первичной инсулинорезистентностью и компенсаторной системной гиперинсулинемией, приводящими к нарушению толерантности к глюкозе или сахарному диабету (СД) 2 типа, висцеральному типу ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, гиперурикемии, микроальбуминурии и тенденции к быстрому прогрессированию атеросклероза и его осложнениям [8–10]. Особую остроту проблемам МС, придают нарушения связанные с хроническим подострым (low-grade) воспалением, способствующим наступлению этих заболеваний [11, 12]. Данный тип воспаления, наряду с прочими типичными показателями, характеризуется высоким уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов и жирных кислот [13], в особенности изменением соотношений короткоцепочных жирных кислот бактериального происхождения (КЦЖК), что отражает структурный и метаболический дисбаланс микробиоценоза и коррелирует с клиническими проявлениями многих заболеваний [14]. В ряде исследований установлена взаимосвязь между развитием воспаления и макрофагальной инфильтрацией тканей и органов, хотя выяснение активирующих иммунную систему факторов остаётся вопросом дискуссионным [15–20]. По мнению многих исследователей, не умаляя роли факторов наследственности и окружающей среды, именно кишечная микробиота вносит существенный вклад в развитие метаболических нарушений и ожирение, модулируя каскадные ферментатив-

ные реакции макроорганизма, взаимодействуя с рецепторами непосредственно и/или при помощи собственных метаболитов и сигнальных молекул [21]. Многими специалистами микробиота кишечника рассматривается в прямой связи с развитием ожирения, СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и неалкогольного стеатогепатита [22].

Несмотря на то, что сравнительно хорошо изучены многие механизмы морфологических и функциональных изменений в организме человека на фоне МС, затрагивающие прежде всего пищеварительную, эндокринную и иммунную системы, вклад нарушений микробиоты желудочно-кишечного тракта в этиологию и патогенез МС оказывается недостаточно изученным.

Целью данной работы явился анализ литературных данных, полученных при исследовании роли микробиоты кишечника при возникновении МС и его коррекции.

Микробиота желудочно-кишечного тракта

Общее количество микроорганизмов, заселяющих желудочно-кишечный тракт взрослого человека оцениваются в пределах 100 триллионов клеток, что на порядок превосходит количество человеческих. По данным исследований, проводящимся в рамках проекта Национальных институтов здоровья (НИH) «Микробиом человека» [23], геном человека состоит из 22 тысяч генов, кодирующих белки для обслуживания нашего метаболизма, тогда как микробиом привносит, по разным оценкам, от 150 до 360 раз большее количество уникальных кодирующих генов, чем собственно человеческих [24].

Анализ метаболических характеристик представителей микробиоты выявил наличие у них групп микроорганизмов с преимущественной протеолитической и сахаролитической активностью. Протеолитические бактерии (кишечная палочка, бактероиды, протей, фузобактерии и другие), используя в качестве питательного субстрата белок и продукты его распада, вызывают гнилостные процессы, конечными метаболитами которых являются токсические для человека вещества — индол, скатол, кадаверин, путресцин, меркаптан, фенол и другие [25, 26]. При этом

возникает целый ряд негативных последствий и нарушений обмена веществ: развитие атрофических процессов, повышенная нагрузка на печень, авитаминозы, снижение устойчивости к инфекции. Под воздействием этих негативных факторов организм человека балансирует между состоянием здоровья и заболевания, что при малейшем дополнительном ослаблении иммунных сил, ведёт к развитию психических и соматических заболеваний [27–29].

При метагеномном исследовании было установлено, что в кишечнике млекопитающих все бактерии можно разделить на 4 группы (phyla): грамтрицательные *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*) и *Proteobacteria* (*E.coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*), а также грамположительные *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*) и *Firmicutes* (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*) [23, 30].

При изучении микробиоты кишечника человека установлены различия, не зависящие от пола, возраста и географического региона, характера питания и выделены три энтеротипа, описание которых (Таблица 1) [31] позволяет выявить особенности микробного состава, по-видимому, связанные с генетическими особенностями индивидуумов, которые могут существенно повлиять на возникновение метаболических нарушений в организме. На состав микробиоты могут повлиять многие факторы: стресс, лекарственные препараты, алкоголь и самое главное — диета [32, 33].

Исследования бактериального генома (микробиома) показали, как у животных, так и у людей, что у тучных субъектов на фоне избытка жирной пищи, количество видов бактерий меньше, чем у лиц с нормальной массой тела [34, 35]. Эту группу людей исследователи отнесли к лицам с так называемым «малым геномом» («Low gene»). У людей с таким профилем кишечной микрофлоры гораздо быстрее инициализируется инсулин резистентность и дислипидемия.

Особенности микробиоты при МС

При МС происходят существенные изменения в составе кишечного микробиома. В частности, увеличивается количество бактерий группы кишечной палочки и представителей *Firmicutes* (*Clostridium coccoides*, *Cl. leptum*, *Eubacterium rectale* и *Blautia coccoides*). Многие из этих видов бактерий, способны при определенных обстоятельствах вызывать выраженный токсический эффект [36–39]. В то же время у больных СД 2 типа и ожирением снижается количество *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*), преимущественно сахаролитических штаммов, и подобная картина наблюдается в отношении *Bifidobacterium spp.* [40, 41]. В качестве диагностической закономерности предлагается рассматривать увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroides*, замеченное у людей с МС [42]. Кроме того, исследования показали другие специфические особенности изменений в популяциях микроорганизмов у больных, в связи с ожирением и СД 2 типа. Количество бактерий рода *Bifidobacterium* оказалось ниже у пациентов с избыточной массой тела, ожирением или СД 2 типа, чем у худых субъектов [43]. Другим видом бактерий, для которого было отмечено уменьшение количества у больных с СД 2 типа, оказался *Faecalibacterium prausnitzii* [44]. Следует особенно подчеркнуть тот факт, что и для *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii* отмечена корреляция с противовоспалительным эффектом [44, 45], о значимости которого стоит вспомнить в связи с вышеупомянутым развитием неспецифического воспаления при дисбиотических нарушениях.

Ещё один вывод сделан при исследовании фекальной микробиоты у детей. Показано, что на основании данных о кишечной микробиоте в детстве можно предсказать вероятность МС у взрослого человека. В качестве предикторов ожирения рассматриваются высокий титр в фекальных образцах у детей *Staphylococcus aureus* и низкое представительство бифидобактерий [46]. Связь не-

Таблица 1

ОСОБЕННОСТИ ЭНТЕРОТИПОВ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА [31]

Энтеротип	Основной компонент микробиоты	Специфические функции
1	Bacteroidetes Parabacteroidetes	Основной источник энергии ферментация углеводов, широкий спектр сахаролитических ферментов активная продукция витаминов группы В
2	Prevotella Desulfovibrio	Как два синергиста вызывают деградацию муцина слизистой, оболочки кишечника, активная продукция витаминов группы В
3	Ruminococcus Akkermansia	Связывается с муцином и участвует в транспорте и деградации сахаров

которых микроорганизмов с развитием ожирения, подтверждается и опытами по трансплантации худым мышам фекалий от мышей с ожирением [47, 48]. Аналогичный эффект был обнаружен при введении кишечной микробиоты от здоровых худощавых доноров больным с МС. У последних отмечалось временное повышение чувствительности к инсулину [49].

Одним из возможных механизмов влияния представителей кишечной микробиоты, является взаимодействие их поверхностных лигандов с TLR рецепторами на поверхности эукариотических клеток. Показано, что липотейхоевые кислоты, являющиеся компонентами клеточной стенки грамположительных бактерий и связывающиеся с TLR2 рецепторами, могут обеспечивать защиту от индуцированного диетой ожирения, инсулин резистентности, гепатостеатоза, гипертрофии адипоцитов [50], а белок флагелина патогенных бактерий, присутствующих в кишечнике транзитивно, наоборот, способствует ожирению, увеличению содержания липидов в крови, инсулинорезистентности [51].

Однако стройное многоголосие фактов, укрепляющих доказательную базу гипотезы о ключевой роли кишечной микробиоты в патогенезе приобретенного висцерального ожирения, как неотъемлемой составляющей МС, нарушают данные об отсутствии значимых отличий в соотношении *Firmicutes/Bacteroides* микробиоты у животных и людей с недостаточным и избыточным весом тела [52, 53]. Это может быть объяснено различиями в методических подходах при исследованиях микробиоты кишечника, а также недостаточным учетом при трактовке результатов: состава пищи, географических и демографических особенностей, степени ожирения, стадии СД, наличия сопутствующей патологии.

Следует отметить, что несмотря на значительную доказательную базу данных, подтверждающих взаимосвязь нарушений в кишечном микробиоте с развитием МС, остаются открытыми принципиальные вопросы:

1. Изменения микробиоты связаны с диетой или с МС?
2. Являются ли изменения кишечной микробиоты, наблюдаемые при ожирении и СД 2 типа, причиной или следствием МС?
3. Существуют ли отдельные бактерии, способные влиять на МС?

Метаболическая токсинемия

Ещё одним важным моментом для возникновения МС является действие компонента клеточной

стенки всех грамотрицательных бактерий липополисахарида (LPS), являющегося эндотоксином и одним из самых мощных и хорошо изученных индукторов воспаления. В организме человека LPS проникает через слизистую кишечника в ткани и кровь, где распознаётся иммунокомпетентными клетками и вызывает неспецифический иммунный ответ. LPS активирует альтернативный путь комплемента, взаимодействует рецепторами на макрофагах и клетках эндотелия, стимулирует выработку цитокинов острой фазы воспаления [25, 54, 55]. Именно поэтому бактериальный эндотоксин играет ключевую роль в развитии воспалительного процесса в толстой кишке, печени и эндотелии кровеносных сосудов.

Впервые концепция метаболической эндотоксемии (повышение уровня липополисахаридов (LPS) в плазме) получила своё обоснование после серии экспериментов на мышах, в которых была обнаружена прямая связь между жировой и высоко жировой диетой ведущей к ожирению и повышением LPS в плазме [56, 57]. Впоследствии концепция нашла своё подтверждение в различных экспериментальных моделях ожирения и диабета 2-го типа [58–61] и при исследовании людей, страдающих ожирением и СД 2-го типа [42].

Метаболическая бактериемия

Подобно метаболической эндотоксемии, недавно был предложен в качестве признака МС рассматривать транслокацию живых бактерий в ткани хозяина (по наличию бактериальных 16S-rDNA в крови). Этот процесс был назван «метаболической бактериемией». Кишечную бактериемию непатогенной *Escherichia coli*, была продемонстрирована в опыте с высоко жировой диетой и 6-ти недельным введением пробиотического штамма *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* 420. У мышей с отсутствием рецепторов Nod1 или CD14, отвечающих за микробное распознавание транслокация не наблюдалась, тогда как в группах нокаутных мышей *Myd88* и *ob/ob* (модель СД II типа) была существенной [62]. В другой работе, авторы предположили, что ещё до начала развития заболевания, в тканях могут быть обнаружены живые грамотрицательные бактерии у лиц с предрасположенностью к диабету, у которых была существенно повышена концентрация 16S-rDNA. Показано, что ещё до начала развития СД, в тканях могут быть обнаружены живые грамотрицательные бактерии, подтверждением чему может служить исследование на грызунах [62], и у людей с предрасположенностью к СД, у которых была существенно повышена концентрация 16S-rDNA. При этом микробное представительство ДНК в кро-

ви было обусловлено преимущественно (85–90 %) *Proteobacteria*. Также в этом исследовании, авторы предположили, что количество 16S-rDNA в крови может служить биомаркером риска диабета [63].

Барьерные функции кишечной микробиоты при МС

Не принимая во внимание в данном обзоре важной роли желчи, желудочных, панкреатических и собственно кишечных ферментов, следует остановиться на роли кишечной микробиоты по обеспечению барьерной функции слизистой оболочки кишечника [64, 65]. Как уже отмечалось выше, и в модельных опытах на животных, и в исследованиях на людях, при метаболическом синдроме в энтеральной среде отмечается увеличение представительства бактерий рода *Firmicutes* и снижение количества родов симбионтных бактерий. Характерными представителями защитной флоры кишечника являются бифидобактерии, лактобациллы и кишечные палочки с неизменными ферментативными свойствами [26–29, 32]. Микробиота кишечника является неотъемлемой частью передовой линии обороны пищеварительной системы макроорганизма от проникновения патогенных микроорганизмов, синергично функционируя с клетками кишечных крипт и ворсинок, секретирующих муцины и антимикробные пептиды [66–69]. Нарушение состава кишечной микробиоты вызывает: повреждение энтероцитов; повышение кишечной проницаемости для макромолекул; снижение защитных свойств слизистой барьера; создание условий для развития патогенных микроорганизмов; нарушение физиологических процессов в кишечнике; изменение моторики кишечника [70, 71]. Синтез муцинов слизи находится в тесной взаимосвязи с качественным и количественным составом микрофлоры [72–74]. Нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника рассматривается как повышение парацеллюлярной проницаемости, происходящей в результате многих процессов. Проницаемость регулируется полипротеиновыми комплексами, обеспечивающими плотные щелевые контакты между клетками кишечного эпителия: клаудинами, оклюдинами, белками ZO [64]. Патофизиологическим финалом нарушения функциональности этих белков на системном уровне становится развитие хронического подострого воспаления и инсулин-резистентности в печени, мышечной и жировой тканях, под влиянием микробных LPS в плазме крови.

В качестве одного из основных сопутствующих процессов, происходящих при активировании

неспецифического иммунитета, предлагается рассматривать активирование эндоканнабиноидной системы высокой экспрессией анандомидом (эндоканнабиноид), проявляющего свойства частичного агониста каннабиноидных рецепторов с аффинитетом преимущественно к CB1-типу [75]. В опытах на животных анандамид, вызывает брадикардию, артериальное давление после введения соединения вначале повышается, затем происходит длительное его снижение [76, 77]. Прессорный эффект анандамида обусловлен, по-видимому, прямым влиянием на гладкие мышцы сосудов, гипотензивное действие объясняют угнетением выделения норадреналина (пресинаптическое действие) из варикозных утолщений симпатических волокон в сердце и сосудах [78, 79]. Таким образом, прослеживается прямая связь между изменениями кишечной микробиоты, проницаемостью кишечного барьера, повышением уровня LPS в плазме, запуском воспалительного процесса и активацией эндоканнабиноидной системы с её возможным ритмогенным и гипотензивным влиянием на сердечнососудистую систему.

Следует отметить, что помимо влияния на ССС посредством составных компонентов иммунной системы кишечная микробиота (облигатная и транзитная) обладает непосредственным участием в гуморальной регуляции. Общепризнанными участниками коммуникативных отношений между микробиотой и макроорганизмом являются следующие гормоны и соединения микробного происхождения: ацетилхолин, дофамин, норадреналин и адреналин, серотонин, инсулин, окись азота NO, ГАМК и глутамат, пептидные нейромодуляторы: эндорфины, энкефалины, простагландины [32, 65, 80].

Роль КЦЖК в углеводном и липидном метаболизме и энергетическом обмене

КЦЖК являются важнейшими регуляторами углеводного, липидного и энергетического метаболизма в желудочно-кишечном тракте, печени и в других тканях. Глюклизис и липогенез, в той или иной степени, зависят от количества уксусной и пропионовой кислот, которые модифицируют уровни образования в эпителиоцитах глюкагона (пептидного *GLP-1* гормона), ацетил *CoA*, пропионил *CoA*, инсулина и других соединений. Связываясь с G-белковым рецептором 4 (*GPR41*), КЦЖК его активирует, что усиливает продукцию энтероэндокринного клеточного гормона *PYY*; последний снижает образование КЦЖК из продуктов питания и, таким образом, модифицирует усвоение глюкозы клетками периферийных тканях [81].

Как уже указывалось ранее, КЦЖК, проникнув в колоноциты и другие эукариотические клетки, быстро метаболизируются, нередко становясь для них главным топливом в процессах аэробного синтеза энергии. Ежедневные энергопотребности колоноцитов на 59–80 % обеспечиваются за счет бутирата; ацетат и пропионат являются важными источниками энергии для клеток мозга, мышечной и сердечной тканей [82–87]. Является общепринятым, что КЦЖК не только обеспечивают энергией клетки слизистой толстой кишки, но и являются (особенно масляная кислота) более предпочтительными, чем глюкоза и другие субстраты, источниками энергии для колоноцитов [88].

Гнотобиологические крысы, получавшие с пищей дополнительные количества ацетата, масляной, но не пропионовой кислоты, быстрее увеличивали свой вес и были тяжелее контрольных животных. Это дало основание рассматривать ацетат и бутират как важный и предпочтительный источник энергии для эпителия пищеварительного тракта, не только этих грызунов, но и млекопитающих в целом [85, 88]. Необходимо также помнить, что КЦЖК являются также важным энергетическим субстратом для многих представителей нормальной микробиоты пищеварительного тракта, обеспечивая у них разнообразные ферментативные процессы [83].

«Микробиологическая» лабораторная диагностика МС

Наряду с классическими клиническими и лабораторными биохимическими тестами для выявления нарушений углеводного и жирового обмена, нельзя исключить, что после клинических испытаний могут быть рекомендованы дополнительные тесты, характеризующие состав и функциональную активность кишечной микробиоты: 1) выявление в крови LPS, 2) идентификация в крови короткоцепочечных кислот (в частности выявление повышенных концентраций пропионовой кислоты), 3) оценка цитокинового статуса (провоспалительных цитокинов и IL-10) и 4) определение энтеротипа (при помощи метагеномного анализа), состава микробиоты с учетом соотношения *Firmicutes*/*Bacteroides*.

Роль про- и пребиотиков при коррекции МС

Про- и пребиотики в качестве продуктов питания, благоприятно влияющих на здоровье вошли сравнительно недавно в нашу повседневную жизнь [89–92], и за это время накоплено огромное количество экспериментальных данных об их способности улучшать состояние энтеральной среды [93], регу-

лировать иммунные функции [94], противостоять патогенному инфицированию [95], препятствовать развитию колоно-канцерогенеза [96, 97], способствовать снижению веса [98], и уровня холестерина в крови [99]. Однако не следует, забывая об отсутствии биоэквивалентности применения про- и пребиотических препаратов не только между экспериментальными моделями на животных и людьми, но и между различными группами населения и индивидуумами. Также немаловажное значение имеют факты пробиотической токсичности и способность плохо изученных коммерческих пробиотических штаммов вызывать бактериемию, особенно у лиц иммунодефицитарными состояниями [100].

Анализируя терапевтическое и профилактическое действие про- и пребиотиков на людей с МС и используя биологические модели ожирения, показано, что исследованные лактобациллы вызывали снижение веса тела животных и людей, страдающих ожирением, однако эффекты несколько отличались по механизмам действия. Так штамм *L. gasseri* SBT2055 предотвращал рост адипоцитов, а штаммы *L. acidophilus* NCDC14 и *L. casei* NCDC19 вызывали при введении снижение общего холестерина и свободных жирных кислот в крови. Пребиотики, стимулирующие рост бифидобактерий и лактобацилл, также отличались по механизмам действия. Так, олигофруктоза предотвращала эндотоксемию, вызванную жировой диетой, а инулин снижал уровень грелина и свободных жирных кислот, в тоже время вызывал стимуляцию роста адипоцитов [101].

Заключение

Обзор крайне ограниченного числа литературных источников, имеющих отношение к нарушениям микробиоты и метаболическому синдрому, как патогенетическим факторам развития сердечно-сосудистых заболеваний показывает, что эта тема безусловно является междисциплинарной. В ближайшее время в соответствии с новой концепцией будут сформированы медицинские подходы на основе командного принципа. В этом случае классические методы диагностики, профилактики и терапии МС могут пополниться дополнительными современными методами, позволяющими выявить изменения микробиоты, микробиома и метаболома кишечника и провести коррекцию дисбиотических и метаболических нарушений с персонифицированным воздействием про- и пребиотических средств. Именно в объединении потенциалов научных и медицинских работников различных специальностей вокруг конкретной проблемы МС заключается роль трансляционной медицины [102, 103].

Литература

1. *Reaven G.M.* Banting Lecture 1988. Role of Insulin Resistance in Human // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595–1607.
2. Метаболический синдром // под редакцией Г.Е. Ройтберга / Москва, «МЕДпресс-информ». — 2007. — С. 223.
3. *Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.* The metabolic syndrome // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365. — P. 1415–1428.
4. *Ziramet P., Shaw J., Alberti G.* Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // *Diabetic medicine*. — 2003. — Vol. 20, № 9. — P. 693–702.
5. *Wild S.H., Byrne C.D.* The global burden of the metabolic syndrome and its consequences for diabetes and cardiovascular disease // *The metabolic syndrome*. — 2005. — P. 1–43.
6. *Weiss R., Dziura J., Burgert T.S. et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — № 350. — P. 2362–2374.
7. [Электронный ресурс]. URS: <http://ru.wikipedia.org/wiki/ВОЗ>.
8. *Шляхто Е.В., Конради А.О., Ротарь О.П., Солнцев В.Н.* К вопросу о критериях метаболического синдрома. Значение выбора критерия для оценки распространенности // *Артериальная гипертензия*. — Т. 15, № 4. — 2009. — С. 409–412.
9. *Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.* The metabolic syndrome // *The Lancet*. — 2005. — Vol. 365, № 9468. — P. 1415–1428.
10. *Tilg H., Kaser A.* Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2011. — Vol. 121, № 6. — P. 2126–2132.
11. *Olefsky J.M., Glass C.K.* Macrophages, inflammation and insulin resistance // *Annu. Rev. Physiol.* — 2010. — Vol. 72, P. 219–246.
12. *Cani P.D., Osto M., Geurts L., Everard A.* Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity // *Gut Microbes*. — 2012. — Vol. 3, № 4. — P. 279–288.
13. *Greevenbroek M.M., Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D.* Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences // *Neth J Med*. — 2013. — Vol. 71, № 4. — P. 174–187.
14. *Осинов Г.А.* Невидимый орган — микрофлора человека. [Электронный ресурс]: URS: <http://www.rusmedserv.com/microbdiag/invisibleorgan.htm#b6> (дата обращения: 21.07.2007).
15. *Odegaard J.I., Chawla A.* Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 4. — P. 619–626.
16. *Kosteli A., Sgaru E., Haemmerle G. et al.* Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue // *J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 120. — P. 3466–3479.
17. *Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Jr.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1796–1808.
18. *Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al.* Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1821–1830.
19. *Tordjman J., Guerre-Millo M., Clüment K.* Adipose tissue inflammation and liver pathology in human obesity // *Diabetes Metab.* — 2008. — Vol. 34. — P. 658–663.
20. *Li L., Messina J.L.* Acute insulin resistance following injury // *Trends Endocrinol Metab.* — 2009. — Vol. 20. — P. 429–435.
21. *Kovatcheva-Datchary P.I., Arora T.* Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 27, № 1. — P. 59–72.
22. *Everard A.I., Cani P.D.* Diabetes, obesity and gut microbiota // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 27, № 1. — P. 73–83.
23. A framework for human microbiome research. // *The Human Microbiome Project Consortium // Nature*. — Vol. 486. — P. 215–221.
24. *Dave M., Higgins P.D., Middha S., Rioux K.P.* The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions // *Transl. Res.* — 2012. — Vol. 160, № 4. — P. 246–257.
25. *Шлегель Г.* Общая микробиология. Пер. с нем. — М.: Мир, 1987. — 567 с.
26. *Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В.* Дисбактериозы кишечника у взрослых. — М.: КМК Scientific Press, 2003. — 224 с.
27. *Ардатская М.Д., Минушкин О.Н.* Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции // *Cons. medicum / Гастроэнтерология*. — 2006. — Т. 8., № 2. — С. 4–18.
28. *Шендеров Б.А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание // *Микрофлора человека и животных и ее функция* — Т. 1. — 1998. — 288 с.
29. *Шендеров Б.А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание // *Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных*. — Т. 2. — 1998. — 420 с.
30. *Krajmalnik-Brown R.I., Ilhan Z.E., Kang D.W., DiBaise J.K.* Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation // *Nutr. Clin. Pract.* — 2012. — Vol. 27, № 2. — P. 201–214.
31. *Siezen R.J., Kleerebezem M.* The human gut microbiome: are we our enterotypes? // *Microbial Biotechnology*. — 2011. — Vol. 4, № 5. — P. 550–553.
32. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П.* Питание, микробиоценоз, и интеллект человека. — 2006. — 560 с.
33. *Salminen S., Gueimonde M.* Gut microbiota in infants between 6 and 24 months of age // *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program*. — 2005. — Vol. 56. — P. 43–51.
34. *Tordjman J., Guerre-Millo M., Clüment K.* Adipose tissue inflammation and liver pathology in human obesity // *Diabetes Metab.* — 2008. — Vol. 34, P. 658–663.
35. *Li L., Messina J.L.* Acute insulin resistance following injury // *Trends Endocrinol Metab.* — 2009. — Vol. 20. — P. 429–435.

36. *Qin J., et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature*. — 2010. — Vol. 464. — P. 59–65.
37. *Turnbaugh P.J., et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*. — 2006. — Vol. 444. — P. 1027–1131.
38. *Turnbaugh P.J., et al.* Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome // *Cell Host & Microbe*. — 2008. — Vol. 3. — P. 213–223.
39. *Dixon A.N., et al.* Effect of the orlistat on serum endotoxin lipopolysaccharide and adipocytokines in South Asian individuals with impaired glucose tolerance // *Int. J. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 62. — P. 1124–1129.
40. *Al-Attas O.S., et al.* Changes in endotoxin levels in T2DM subjects on anti-diabetic therapies // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2009. — Vol. 8. — P. 20.
41. *Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature*. — 2010. — Vol. 464. — P. 59–65.
42. *Creely S.J., et al.* Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 292. — P. 740–747.
43. *Deopurkar R., et al.* Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of Toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3 // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33. — P. 991–997.
44. *Pussinen P.J., et al.* Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34. — P. 392–397.
45. *Laugerette F., et al.* Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation // *J. Nutr. Biochem.* — 2011. — Vol. 22. — P. 53–59.
46. *Kalliomaki M., et al.* Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 87. — P. 534–538.
47. *Turnbaugh P.J., et al.* Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome // *Cell Host & Microbe*. — 2008. — Vol. 3. — P. 213–223.
48. *Turnbaugh P.J., et al.* Marked alterations in the distal gut microbiome linked to diet-induced obesity *Cell Host Microbe* // *Cell Host Microbe*. — 2008. — Vol. 3, № 4. — P. 213–223.
49. *Vrieze A., et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 143. — P. 913–916.
50. *Himes R.W., Smith C.W.* Tlr2 is critical for diet-induced metabolic syndrome in a murine model // *FASEB J.* — 2010. — Vol. 24. — P. 731–7399.
51. *Vijay-Kumar M., et al.* Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5 // *Science*. — 2010. — Vol. 328. — P. 228–31.
52. *Arumugam M., et al.* Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. — 2011. — Vol. 473. — P. 174–180.
53. *Finucane M.M., et al.* A Taxonomic Signature of Obesity in the Microbiome? Getting to the Guts of the Matter // *PLoS ONE*. — 2014.
54. *Поим А.* Основы иммунологии. Пер. с англ. — М.; Мир, 1991. — 328 с.
55. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Основы общей патологии. Ч. 1 // Основы общей патофизиологии. — 1999. — 624с.
56. *Cani P.D., et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes*. — 2007. — Vol. 56. — P. 1761–1772.
57. *Cani P.D., et al.* Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia // *Diabetologia*. — 2007. — Vol. 50. — P. 2374–2383.
58. *Cani P.D., et al.* Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 57. — P. 1470–1481.
59. *Cani P.D., et al.* Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability // *Gut*. — 2009. — Vol. 58. — P. 1091–1103.
60. *Muccioli G.G., et al.* The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis // *Mol Syst Biol.* — 2010. — Vol. 6. — P. 392.
61. *Geurts L., et al.* Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue // *Front Microbiol.* — 2011. — Vol. 2. — P. 149.
62. *Amar J., et al.* Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment // *EMBO Mol Med.* — 2011. — Vol. 3. — P. 559–572.
63. *Amar J., et al.* Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54. — P. 3055–3061.
64. *Физиология человека / под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько.* — 2003. — С. 656.
65. *Физиология человека / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса.* — М.: Мир, 2007. — 875 с.
66. *Fleckenstein J.M. and Kopecko D.J.* Breaching the mucosal barrier by stealth: an emerging pathogenic mechanism for enteroadherent bacterial pathogens // *The Journal of Clinical investigation*. — 2001. — Vol. 1, № 1. — P. 27–30.
67. *Sansanetti P.* Host-pathogen interactions: the seduction of molecular cross talk // *Gut*. — 2002. — Vol. 50, № 3. — P. 1112–1118.
68. *Macfarlane S., Woodmansey E.J., Macfarlane G.T.* Colonization of mucin by human intestinal bacteria and establishment of biofilm communities in a two-stage continuous culture system // *Appl. Env. Microbiol.* — 2005. — Vol. 71. — P. 7483–7492.
69. *Калмыкова А.И., Пальчикова Н.А., Бгатова Н.П. и др.* Системная реакция организма экспериментальных животных на длительный прием пробиотика // *Бюллетень СО РАМН*. — 2005. — № 3 (117). — С. 97–101.

70. Лизько Н.Н. Новые экспериментальные модели в микроэкологии // Антибиотики и химиотерапия. — 1989. — Т. 34. — № 6. — С. 443—447.
71. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12. — № 3. — С. 148–151.
72. Pessi T., et al. Probiotics reinforce mucosal degradation of antigens in rats: implications for therapeutic use of probiotics // The Journal of Nutrition. — 1998. — Vol. 128. — P. 2313–2318.
73. Liévin-Le Moal V., Servin A.L. The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota // Clin. Microbiol. Rev. — 2006. — Vol. 19, № 2. — P. 315–337.
74. Sharma R., Young C., Neu J. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota // J. Biomed. Biotechnol. — 2010.
75. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity // Gut Microbes. — 2012. — Vol. 3, № 4. — P. 279–288.
76. Quercioli A. Coronary vasomotor control in obesity and morbid obesity: contrasting flow responses with endocannabinoids, leptin, and inflammation // JACC Cardiovasc Imaging. — 2012. — Vol. 5, № 8. — P. 805–815.
77. Lake K.D., et al. Cardiovascular effects of anandamide in anesthetized and conscious normotensive and hypertensive rats. Hypertension. — 1997. — Vol. 29, № 5. — P. 1204–1210.
78. Malinowska B., et al. Involvement of central beta2-adrenergic, NMDA and thromboxane A2 receptors in the pressor effect of anandamide in rats // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. — 2010. — Vol. 38, № 14. — P. 349–360.
79. Чурюканов М.В., Чурюканов В.В. Функциональная организация и терапевтический потенциал эндогенной каннабиноидной системы. [Электронный ресурс]. URL: http://painrussia.ru/publication/pain_aspects/endogennaja_kannabinojdnaia_sistema/endogennaja_kannabinojdnaia_sistema.ivp (дата обращения: 11.05.2014).
80. Шляхто Е.В., Петрицев Н.Н., Галагудза М.М., Власов Т.Д., Нифонтов Е.М., Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. — СПб: ООО Студия «НП-Принт», 2013. — 399 с.
81. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот // Современная медицинская наука. — 2013. — № 1–2. — С. 21–52.
82. Hamer H.M., et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment Pharmacol Ther. — 2008. — Vol. 27. — P. 104–119.
83. Ерофеев Н.П., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Клиническая физиология толстой кишки // Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. — Санкт-Петербург: Форте Принт. — С. 2012–2056.
84. Головенко О.В., Халиф А.О., Головенко А.О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки // Клинические пер- спективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2011. — С. 20–29.
85. Defoirdt T., et al. Short-chain fatty acids and poly- β -hydroxyalkanoates: (New) Biocontrol agents for a sustainable animal production // Biotechnology Advances. — 2009. — Vol. 27, № 6. — P. 680–685.
86. Livesey G., Elia M. Short-chain fatty acids as an energy source in the colon: metabolism and clinical implications // In: Physiological and Clinical Aspects of Short-Chain Fatty Acids (Cummings JY, Rombeau JL, Sakata T (eds). Cambridge University Press. — 2004. — P. 427–482.
87. Bauer-Marinovic M., et al. Dietary resistant starch type 3 prevents tumor induction by 1, 2-dimethylhydrazine and alters proliferation, apoptosis and dedifferentiation in rat colon // Carcinogenesis. — 2006. — Vol. 27, № 9. — P. 1849–1859.
88. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1 // Микрофлора человека и животных и ее функции. — М. Грантъ. — 1998. — С. 287.
89. Sarowska J., et al. The Therapeutic Effect of Probiotic Bacteria on Gastrointestinal Diseases // Adv Clin Exp Med. — 2013. — Vol. 22, № 5. — P. 759–766.
90. Salminen S., Wright A., Ouwehand A. Lactic acid bacteria: microbiological and functional aspects // Lactic acid bacteria microbiology and functional aspects. Finland. — 2004. — P. 656.
91. Ермоленко Е.И., Суворов А.Н. Патент РФ № 2412239. Штамм *Lactobacillus fermentum* Z, используемый для производства пробиотических молочнокислых продуктов // Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. — 2011. — Бюл. № 5.
92. Shinji Fukuda, Hiroshi Ohno. Gut microbiome and metabolic diseases. // Seminars in Immunopathology. — 2014. — Vol. 36. — P. 103–114.
93. Gareau M.G., Sherman P.M., Walker W.A. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. — 2010. — Vol. 7. — P. 503–514.
94. Round J.L., Mazmanian S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease // Nat Rev Immunol. — 2009. — Vol. 9. — P. 313–323.
95. Fukuda S., et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate // Nature. — 2011. — Vol. 469. — P. 543–547.
96. West D.B., et al. Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse // Am J Physiol. — 1998. — Vol. 275. — P. 667–672.
97. Fukuda S., et al. Isolation of a novel strain of *Butyrivibrio fibrisolvens* that isomerizes linoleic acid to conjugated linoleic acid without hydrogenation, and its utilization as a probiotic for animals // J Appl Microbiol. — 2006. — Vol. 100. — P. 787–794.
98. Lee H.Y., et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show antiobesity effects in diet-induced obese mice // Biochim Biophys Acta. — 2006. — Vol. 1761. — P. 736–744.

99. Jones M.L., et al. Cholesterol lowering with bile salt hydrolase-active probiotic bacteria, mechanism of action, clinical evidence, and future direction for heart health applications // *Expert Opin. Biol. Ther.* — 2013. — Vol. 13 № 5. — P. 631–642.

100. AnuKam K.S. Probiotic Toxicity, any evidence // *Journal of Pharmacology and Toxicology.* — 2007. — Vol. 2 № 7. — P. 590–598.

101. Mallappa R.H., et al. Management of metabolic syndrome through probiotic and prebiotic interventions // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* — 2012. — Vol 16. — P. 20–27.

102. Probiotics, Prebiotics, and the Host Microbiome: The Science of Translation. [Электронный ресурс]: URS: <http://www.nyas.org/events/Detail.aspx?cid=c60ea8d5-44f0-4aaa-a8ff-3e5f008186f6> (дата обращения: 12.02.2013).

103. Трансляционная медицина: от науки к практике // Стенограмма первой части выступления академика Шляхто Е.В. на II Международном Интернет Конгрессе специалистов по внутренним болезням 15 февраля 2013 года. [Электронный ресурс]: URS: http://www.internist.ru/articles/cardiology/cardiology_798.html.