



Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, А. В. Цыс², В. С. Рахметова³

¹ Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

² Зорожский государственный медицинский университет

³ Медицинский университет Астана, Республика Казахстан

Дисбиоз кишечника, ожирение и метаболический синдром: как выбраться из коварного треугольника?

Когда я вижу столы, покрытые столькими яствами, мне кажется, что среди них прячется, как в засаде, под грибом, водянок, лихорадка и множество других болезней.

Джозеф Аддисон

Пронизированы данные мировой литературы и результаты доказательных экспериментальных и клинических исследований о взаимосвязи особенностей питания и микробиоты кишечника. Особое внимание уделено изучению дисбиоза кишечника и синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке в патогенезе ожирения и метаболического синдрома. Приведены аргументы в пользу двух основных гипотез: метаболической эндотоксемии и «хронения». Первым аргументом является влияние липополисахарида грамотрицательной кишечной флоры, повышения проницаемости кишечной стенки, эндотоксической системы и кишечной щелочной фосфатазы. Гипотеза «хронения» учитывает особенности ферментации пищевых полисахаридов, всасывания моносахаридов и роль кишечной микробиоты и метаболитов ее жизнедеятельности (в частности короткоцепочечных жирных кислот) в регуляции липидного обмена. Особое внимание уделено лечению: изменению пищевого рациона, использованию про- и пребиотиков, фекальной трансплантации. Пронизировано влияние компонентов питания на кишечную микробиоту, в частности пищевых волокон, так как к резистентным крахмалу и инулину, так же жиру и белку. Однако, что состав кишечной микробиоты отражает пищевые привычки и состав рациона. Диета с высоким содержанием жиров резко увеличивает кишечную проницаемость благодаря механизму, связанному с пониженной экспрессией белков эпителиального плотного соединения, в частности зонулин и окклюдин. Обоснованы гипотезы о том, что кишечный микробиом, связанный с ожирением, обладает повышенной способностью к получению энергии из рациона («эффект накопления»). Пронизированы преимущества антибиотика с низкой кишечной всасываемостью — рифаксимин. Приведены результаты исследований, доказывающих эубиотические свойства рифаксимина и его эффективность при дисбиозе кишечника.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз кишечника, синдром избыточного бактериального роста, ожирение, метаболический синдром, патогенез, лечение.

Распространенность ожирения, ассоциированных с ним сахарного диабета (СД), метаболического синдрома (МС) и других метаболических заболеваний, в том числе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), за последние два десятилетия резко возросла [60]. В 2014 г. ожирением страдали примерно 600 млн пациентов, в частности 13% взрослого населения [87, 120]. Доля туч-

ных мужчин за последние 40 лет утроилась, женщин — удвоилась. С 1980 г. глобальная распространенность морбидного ожирения (индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м²) почти удвоилась [120].

Наряду с ожирением, достигшим в XXI в. масштабов пандемии, увеличилась и заболеваемость НАЖБП, характеризующейся печеночным стеатозом, инсулинорезистентностью (ИР) и часто сопутствующим преддиабетом или СД [29]. Более тяжелой формой НАЖБП, сопровож-

ждюється дольковим воспаленням, некрозом гепатоцитів і, крім того, фіброзом, являється неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) і формуються на його фоні фіброз і цирроз печінки, являючись другою по частоті причиною трансплантації печінки в США [5, 75, 95, 119].

Метаболічний синдром — один із ключових і в той же час спорних проблем не тільки сучасної внутрішньої медицини, але й всієї клінічної медицини. Багато вчених і практичних лікарів розглядають велику кількість протирічливих експериментальних і клінічних даних про МС. Невідомо, чи ожиріння, гіпертензія, цукровий діабет і дисліпідемія і СД 2 типу пов'язані з загальною патогенезом і являються ланками однієї ланки. Проте поширеність МС в світі неухильно зростає. Висвітлено, що ожиріння розвивається у кожної п'ятої дорослої людини [1]. МС являється фактором високого ризику багатьох, особливо серцево-судинних захворювань, його лікування нерідко призводить до поліпшення якості життя багатьох пацієнтів.

Також відомо, що ожиріння і пов'язані з ним захворювання серед дитячого населення. Діти піддані більш високому ризику розвитку ускладнень, ніж дорослі, вступивши тільки в похилий вік [52, 73]. Враховуючи епідеміологічну значущість ожиріння, в наш час особливу увагу приділяють кращому розумінню патогенетичних механізмів, відповідальних за його виникнення, та до вивчення ефективних методів лікування.

Вивчення кишечної мікробіоти при метаболічних захворюваннях являється частковою проблемою досліджень. Вплив особливостей харчування на кишечну мікробіоту, її роль в патогенезі ожиріння, розвитку системного запалення НАСГ являються перспективною темою досліджень в останнє десятиліття [43, 74].

Мікробіота кишечника здатна взаємодіяти з ендокринними, паракринними і ендокринними сигнальними системами організму, контролюючими імунну систему, обмін речовин і функціональний гомеостаз жирової тканини [74].

Не викликає сумніву наявність зв'язку між складом харчування і кишечною мікробіотой і енергетичним балансом людини. С. De Filippo і співавт. (2010) продемонстрували, що різний склад вживаної їжі суттєво впливає на мікробіоту. В частині, кишечна мікробіота осіб, проживаючих в районі, де в харчуванні переважають непереварювані

углеводи (Буркін -Фіш), суттєво відрізняється від такої в європейській популяції (Італія), в харчуванні якої домінують углеводи і жири. В дослідженні устновлено, що в складі кишечної мікробіоти у дітей з Африки переважають *Bacteroidetes*, у італійських дітей — *Firmicutes*. Мікробіота сприяє отриманню великої кількості калорій з вживаної їжі. Дисбіоз може бути відповідальним за патогенез порушень обміну речовин, зокрема ожиріння, СД і МС [34, 41].

В останнє десятиліття в багатьох дослідженнях оцінювали вплив дієтичного складу кишечної мікробіоти і її метаболічних функцій [9, 123]. L. A. David і співавт. (2014) продемонстрували, що кишечна мікробіота людини швидко реагує на зміни в харчуванні [33]. Показано, що склад кишечної мікробіоти обділює різною здатністю продукувати певні метаболіти, зокрема короткоцепочкові жирні кислоти (КЦЖК), такі як капріат, фенольні кислоти і жирні кислоти з розгалуженою ланкою [78]. M. Aguirre і співавт. (2011) представили ряд профілів кишечної мікробіоти (ентеротипів), які в наш час передбачено охоплюють три мікробіотичні типи, в яких переважають *Prevotella*, *Bacteroides* або *Ruminococcus* і які не обмежені конкретним географічним регіоном [10]. Устновлено, що різні ентеротипи впливають на дієту. У осіб, які дотримуються дієти, багатий білком і тваринним жиром, переважає ентеротип *Bacteroides*, осіб, які дотримуються дієти *Prevotella* вживають більше вуглеводів [121] (рис. 1). Це означає, що існує певне обмежене число симбіотичних станів мікробіоти — хазин, які можуть по-різному реагувати на дієту і прийом ліків [39].

Вплив складу харчування на кишечну мікробіоту слід згадати про харчові волокна, такі як резистентний крохмал і інулін, а також жири і білки [25]. Дієта на основі резистентного крохмалю провокує збільшення кількості *Ruminococcus bromii*, а також *Oscillabacter* і *Eubacteria rectale* [116]. У осіб, які дотримуються дієти на основі інуліну, збільшилася кількість *Bifidobacterium* і *Atopobium*, зменшилася кількість *Bacteroides* і *Prevotella* [115]. Крім того, показано, що високожирова дієта призводить до змін у складі кишечної мікробіоти і стимуляції секреції жовчних кислот, підвищенню концентрації вторинних жовчних кислот в калі [53]. В частині, це

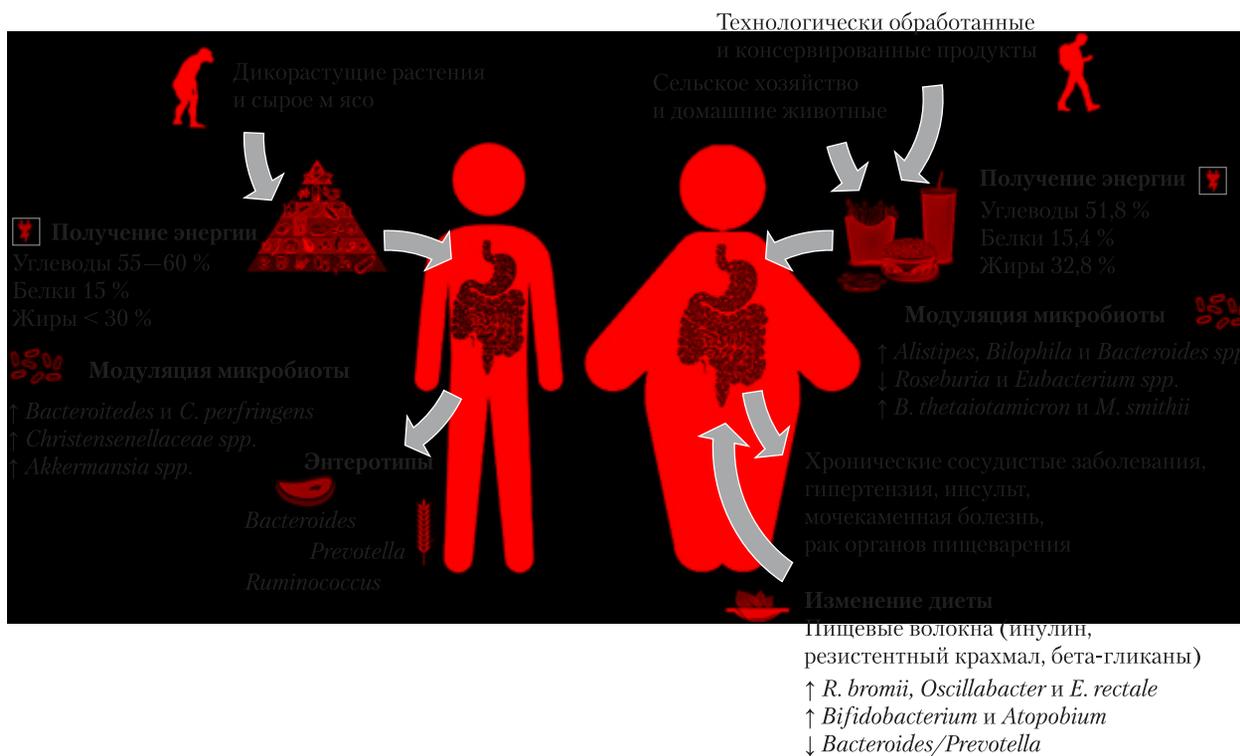


Рис. 1. Схематическое представление связи между диетой, микробиотой и ожирением. Показано взаимодействие между диетой и кишечной микробиотой у лиц с нормальной массой тела и страдающих ожирением субъектов: питание, потребление энергии и модуляция микробиоты. Для лиц с нормальной массой тела показаны возможные энтеротипы микробиоты, для лиц, страдающих ожирением, — возможные, связанные с ожирением, и возможные диетические коррекции микробиоты (по S. Duranti и соавт. [39])

диета провоцирует увеличение численности устойчивых к желчи микроорганизмов, таких как *Alistipes*, *Bilophila* и *Bacteroides* [33]. Высокое потребление белка и низкое потребление углеводов приводит к сокращению численности *Roseburia* и *Eubacterium* [97]. Диета, богатая белками, снижает выработку бутирата, а также антиоксидантных фенольных кислот и увеличивает количество жирных кислот с разветвленной цепью, которые являются результатом ферментации кишечных бактерий [97]. Эти данные демонстрируют, что состав кишечной микробиоты отражает пищевые привычки и состав рациона [39].

Потеря массы тела, связанная с диетологической/физической программой в течение 10 недель, приводит к уменьшению количества *Clostridium histolyticum*, *C. lituseburensis* и *C. coccoides* по отношению к *Eubacterium rectale*, а также к значительному увеличению соотношения *Bacteroides* и *Prevotella* и незначительному увеличению групп *Lactobacillus* и *Enterococcus*. Вероятно, количество *Lactobacillus* выше у пациентов, теряющих лишний вес, что сопряжено со значимым снижением выработки короткоцепочечных жирных кислот от поглощения конечных продуктов метаболизма бактерий [74, 113].

Представления о роли диеты в развитии метаболических и воспалительных расстройств в последние годы изменились из-за огромного научного интереса к кишечной микробиоте. Пробиотическая активность некоторых пищевых продуктов проявляется вследствие совокупности их внутренних свойств, поскольку в некоторых случаях она может быть связана с обрзованием бактериальных метаболитов, которые при всорбции в кишечнике оказывают местное и/или системное действие [110]. В частности, метаболит б-ктерийными ферментами пищевого фосфатидилхолин вызывает образование триметилмин, который метабализуется печеночными монооксигеназами до N-оксидтриметилмин, способного стимулировать активность крофатов и индуцировать атеросклероз у пациентов с определенными особенностями питания и микробной флоры кишечника [7, 57, 63]. Диета может вызывать и другие метаболические и воспалительные изменения, например, у лиц, придерживающихся «здной» диеты; она влияет на передачу цитокиновых сигналов, оказывающих прямое воздействие на иммунные клетки и увеличивающих экспрессию толл-подобных рецеп-

торов (toll-like receptor (TLR)) и кишечную проницаемость [23, 50, 69, 90].

При любом типе эффекта, обусловленного диетой, не стоит пренебрегать оценкой возможной роли микробиоты кишечника в развитии заболеваний. Согласно другой точке зрения, диета может влиять на формирование микробного состава кишечника, способствуя появлению колоний микроорганизмов, метаболизирующих пищу. Таким образом, происходит модификация взаимосвязи между питательными веществами и здоровьем. Более того, поговорка «мы едим то, что мы едим» может быть изменена на «мы едим то, что формирует кишечная микробиота» [74].

Ожирение и микробиота

Общепризнано, что при разнообразии микробиоты, то есть большого количестве микробных флотипов, у здоровых взрослых лиц играет важную роль в поддержании здоровья и иммунного гомеостаза (рис. 2, 3) [96]. Сравнение кишечной микробиоты у лиц с нормальной массой тела и страдающих ожирением позволяет предположить, что микробиота субъектов с ожирением является менее разнообразной [113]. Однако этот вывод остается предметом споров.

Е. Le Chatelier и соавт. обратили внимание, что у пациентов с ожирением чаще наблюдаются меньшее количество кишечных микробных генов и, следовательно, более низкое бактериальное разнообразие кишечника по сравнению с лицами без ожирения (высокое содержание генов). Кишечное бактериальное разнообразие

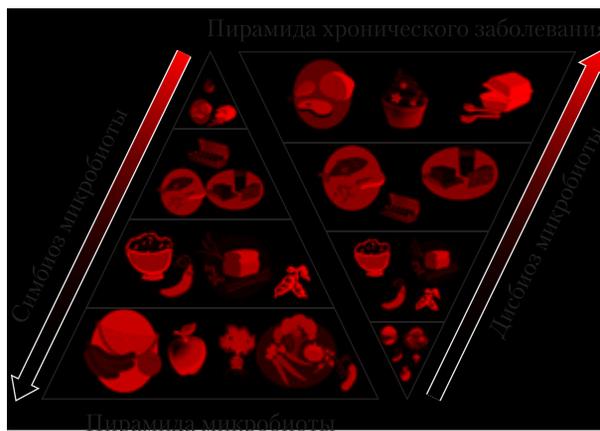


Рис. 2. Пирамиды нормы здоровой кишечной микробиоты и микробиоты, характерной для хронических заболеваний, в зависимости от состава пищевого рациона (по К. М. Tuohy [112]). Увеличение генетического и видового разнообразия микробиоты характерно при длительном, богатом овощами, фруктами и растительными жирами, питании. «Здоровая» диета, богатая простыми углеводами, жирами и технологически обработанными продуктами, уменьшает разнообразие/количество микроорганизмов

является следствием кишечного микробиома в результате взаимодействия с метаболитами и воспалительными процессами: субъекты с низким количеством генов имеют более высокий ИМТ, процентное содержание жира в организме, уровень инсулина в крови, резистентность к инсулину, оцененную по индексу НОМА, уровень

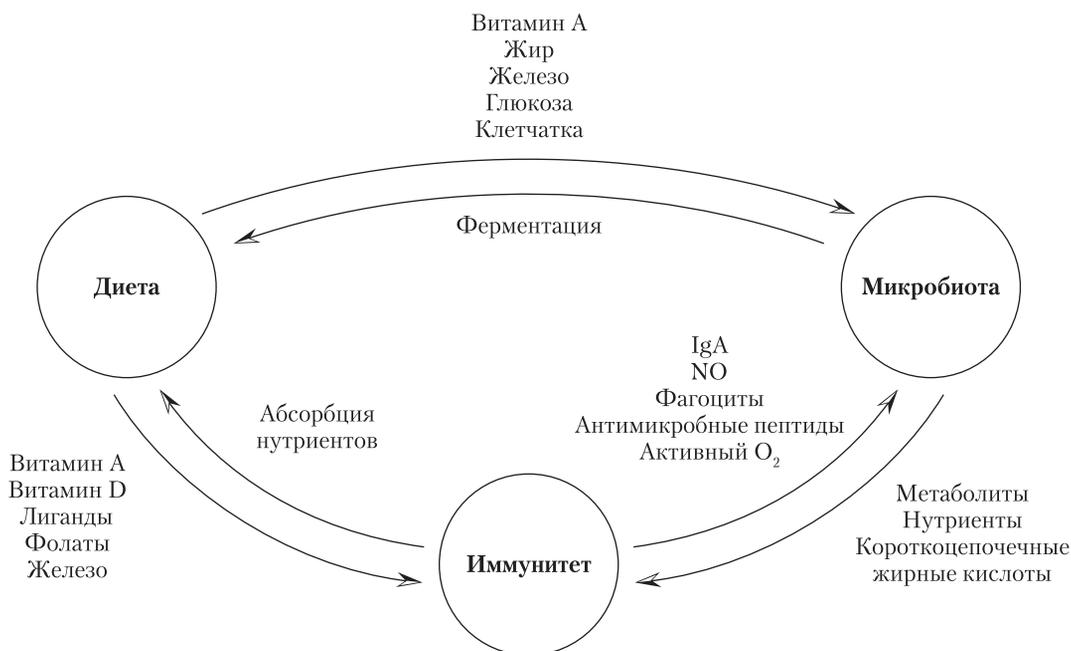


Рис. 3. Связь между питательными веществами, иммунитетом и микробиотой (по Y. Belkaid и соавт. [16])

лептин и более низкий уровень дипонектин, также воспалительный фенотип, что подтверждается уровнем С-реактивного белка. Более того, они имеют более высокую склонность к сохранению увеличения веса со временем [67, 74].

Важнейшей функциональной признающей, отличающей микробиоту у лиц, страдающих ожирением, от таковой у людей без избыточной массы тела, — наличие в большем количестве микроорганизмов, участвующих в брожении. Это объясняется отсутствием в рциионе непрерывных пищевых компонентов, имеющих решающее значение для обрзообразования КЦЖК с участием микробиоты [36]. Упомянутые кислоты влияют на развитие ожирения, стимулируя липогенез печени *de novo*, модулируя накопление триглицеридов и, следовательно, способствуя накоплению энергии [11]. У здоровых лиц на долю КЦЖК приходится примерно 10% от всей энергии, получаемой из рцииона [109], и эта энергия накапливается организмом-хозяином в виде жира [36]. КЦЖК могут использоваться хозяином в качестве источника энергии, также выступать в роли регуляторов потребления энергии и энергетического обмена. Это положение подтверждается тем фактом, что мыши, у которых отсутствует микробиота кишечника, набирают меньший вес при содержании в рциионе с большим количеством жиров по сравнению с мышами с обычным рциионом [21]. Кроме того, у мышей с ожирением и дефицитом лептина (*ob/ob*) обнаружен кишечный микробиом с большим количеством генов, связанных с получением энергии из пищи [114].

В недавнем исследовании продемонстрировано, что добавление в пищу КЦЖК тормозило набор веса при использовании высокожировой диеты, снижало уровень триглицеридов, холестерина, интерлейкина-1β, интерлейкина-6 и белка-1 хематокрита моноцитов в крови. Пищевые добавки с КЦЖК уменьшают содержание циркулирующего лептина и повышают уровень дипонектина и резистина в плазме. Кроме того, эти добавки способны модулировать экспрессию генов, участвующих в синтезе и окислении жирных кислот, противодействуя митохондриальной дисфункции, которая часто лежит в основе МС [18, 80].

Эксперименты по трансплантации кишечной микробиоты от мышей *ob/ob* и доноров без избыточной массы тела мышам с отсутствием микробиоты продемонстрировали значительное увеличение общего количества жира (с 27 до 47%) у животных, колонизированных микробиотой мышей *ob/ob*. Значительного увеличения жира в организме у мышей, колонизированных микробиотой животных без избыточной массы тела,

не выявлено [114], что свидетельствует о том, что кишечная микробиота, связанная с ожирением, обладает повышенной способностью получать энергию из рцииона.

Изучение различий в микробиоте кишечника у худых и тучных животных показало, что микробиота, способная извлекать больше энергии из диеты, характеризуется уменьшением содержания *Bacteroidetes* и пропорциональным увеличением числа представителей типа *Firmicutes* [71]. Установлено, что изменение соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в сторону увеличения первого типа связано с наличием большего количества ферментов для гидролиза и ферментации углеводов [114].

У тучных лиц по сравнению с худыми значительно снижен уровень *Clostridium perfringens* и *Bacteroidetes* [124]. Продемонстрировано наличие специфического бактериального таксона, связанного с ожирением, — *Christensenellaceae spp.*, который предложен в качестве нового микробного биомаркера ожирения [47]. Кроме того, показано, что другие ключевые представители микробиоты кишечника человека, такие как *Bacteroides thetaiotamicron* в сочетании с *Methanobrevibacter smithii*, усиливают процесс накопления жировой ткани [30], тогда как *A. muciniphila* ассоциируется с более здоровым метаболическим статусом, поскольку улучшает метаболизм глюкозы, стабилизирует содержание липидов в крови и соотношение тканей после диетического ограничения калорий у людей [32]. Однако это были простые ассоциации, так как причинно-следственная связь между наличием *A. muciniphila* и более здоровым метаболическим статусом не установлена.

Приведенные данные подтверждают мнение о том, что ожирение коррелирует с микробиотой, в частности с несбалансированным соотношением *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, связанным с увеличением содержания *Actinobacteria* и уменьшением *Verrucomicrobia* [28, 113].

Существует большое количество публикаций, которые предполагают корреляцию между ИМТ и наличием специфических кишечных микроорганизмов [49, 51, 111, 117]. Примером является недавнее клиническое исследование, в котором приняли участие 263 пациента, в том числе 134 субъекта с ожирением, 38 с избыточной массой тела, 76 худых и 15 с норексией. Определены микробные биомаркеры, связанные с ожирением, включая *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *M. smithii*, *Escherichia coli* и виды *Lactobacillus* [84]. Только некоторые из этих биомаркеров (*Bacteroidetes* и *M. smithii*) были подтверждены в других исследова-

дов них [72, 84, 103, 113]. Нед вно полученные результ ты ук зыв ют н существован ие «дозоз висимой» связи между определенными вид ми б ктерий в кишечнике человек и ИМТ [84]. В ч стности, выявлен четк я корреляция между количеством клеток *Lactobacillus reuteri* и ожирением (более высок я р спростр ненность б ктерий связ н с более высоким ИМТ) [84].

Изучен фунг льн я микробиот с использо ванием метод секвенирования у лиц с ожирением и без ожирения [82]. Исследов ние пок з ло, что в микробиоме субьектов с ожирением повышено содерж ние тип *Ascomycota*, кл сс *Saccharomycetes* и семейств *Dipodascaceae* и *Saccharomycetaceae*, т кже грибов, прин длеж щих к кл ссу *Tremellomycetes*, по ср внению с индивидуум ми, не стр д ющими ожирением. В ч стности, *Mucor racemosus* и *M. fuscus* были более широко предст влены у лиц, не стр д ющих ожирением, по ср внению с субьект ми, стр д ющими ожирением [82].

В жно учитывать ть сост в бифидоб ктерий: шт ммы взрослых индивидов (*B. longum subsp. longum*, *B. adolescentis*, *B. pseudocatenulatum*) ок зыв ют првосп лительное действие, способствуют Th2-иммунному ответу, свойственному аллергии, шт ммы мл денцев (*B. longum subsp. infantis*, *B. animalis subsp. lactis*) могут сб л нсиров ть иммунный ст тус, обл д я иммунорегулирующим и толерогенным эффектом. При ожирении н блюд ется преобл д ние взрослых шт ммов и снижение мл денческих, количество бифидоб ктерий по ср внению с кластридиями сниж ется. Это снижение ст новится очевидным уже к 6-месячному возр сту. Тенденция к относительному снижению содерж ния бифидоб ктерий может ук зыв ть н повышение риск р звития ожирения в д льнейшем, т кже риск аллергических з болов ний. Поним ние мех низмов ст новления кишечной микробиоты и в жной роли бифидоб ктерий мл денческих шт ммов в формиров нии мет болических и иммунных функций открыв ет перспективы для р нней профил ктики ожирения и МС. Модифи кция кишечной микробиоты может ст ть новым тер певтическим подходом в лечении ожирения без побочных эффектов [4].

Предложено много диетических стр тегий для эффективного снижения м ссы тел . Оди ко большинство из них не обеспечив ют долгосрочный эффект. Вероятно, изменение кишечной микробиоты ок зыв ет существенное влияние н поддерж ние достигнутого снижения ИМТ после диеты [86, 98]. Нед вно обн ружен «ядерн я» микробиот , котор я сохр няется

после успешного результ т диеты и снижения м ссы тел . Он способствует н рушению мет болизм хозяин [108]. Предпол г ют, что эт микробиот может предр спол г ть орг низм хозяин к мет болическим последствиям в поворяющихся цикл х увеличения м ссы тел .

Сахарный диабет 2 типа и микробиота

У устойчивых к лептину мышей с СД 2 тип (db/db) более высокое содерж ние *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Fibrobacteres* phyla по ср внению с худыми животными.

Выявлен неоднородность профиля микробиоты кишечника у п циентов с СД 2 тип . N. Larsen и со вт. изучили б ктери льный сост в к л 36 взрослых мужчин, из них 18 с СД 2 тип . Величин соотношения *Firmicutes phylum* и кл сс *Clostridia* был зн чительно меньше в группе ди бетиков. Кроме того, соотношение содерж ния *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, т кже группы *Bacteroides*—*Prevotella* и *C. coccoides*—*E. rectale* прямо пропорцион льно коррелиров ло с уровнем глюкозы в пл зме. Содерж ние *Betaproteobacteria* было зн чительно больше при СД 2 тип по ср внению с лиц ми без СД и т кже прямо пропорцион льно коррелиров ло с уровнем глюкозы в пл зме [64].

Исследов ние уровня лептин (гормон , продуцируемого жировой тк нью и отр ж ющего содерж ние жир в дipoцит х) пок з ло, что он увеличив ется после колониз ции кишечник микробиотой пропорцион льно н р ст нию жировой м ссы. Этот гормон сниж ет потребность в пище и повыш ет энергоз тр ты. В крови отмеч ется повышение содерж ния глюкозы и инсулин , увеличив ется ИР, определяем я по тест м толер нтности к глюкозе и инсулину. Последние усилив ют процессы липогенез в печени [4].

Нед вно проведено исследов ние всего мет геном у 345 кит йских п циентов с СД 2 тип [92]. У п циентов было повышено содерж ние в кишечной микробиоте условно п тогенных микроорг низмов, т ких к к *Bacteroides caccae*, *Clostridium hathewayi*, *C. ramosum*, *C. symbiosum*, *Eggerthella lenta* и *Escherichia coli*, и уменьшено количество некоторых типов б ктерий, производящих бутир т. В жно, что степень дисбиоз был умеренной [92]. Это н блюдение соответствов ло концепции «функционального дисбиоз », не специфической ссоци ции видов микроорг низмов с п тофизиологией СД 2 тип [65].

Е. Н. Karlsson и со вт. про н лизиров ли мет геном кишечник у женщин с н рушенной толер нтностью к глюкозе и женщин с СД 2 тип [55]. В общей когорте уровень видов *Lactobacil-*

lus прямо пропорційно коррелює з содержанием глюкози в тощк и гликированим гемоглобином (HbA1c), уровень видов *Clostridium* обртно пропорційно коррелює з содержанием глюкози в тощк, HbA1c, инсулин, С-пептид и триглицеридов в плазме и прямо пропорційно — с количеством дипонектин и липопротеидов высокой плотности. Авторы обнружили 26 клстеров при срвнеи дибетиков с субъектми без СД [55, 65].

Бри тричеськя хирургия позволил лучше понять влияние модификации и дптции кишечной микробиоты после операции [44]. Количество *Fecalibacterium prausnitzii* было ниже у пациентов с СД и обртно пропорційно коррелюєло с уровнем маркеров воспаления до и после операции, в течение периода наблюдения независимо от изменений в потреблении пищи. У людей обнружено, что 16S rDNA крови, специфический бктериальный маркер, является в жным независимым маркером риска развития СД 2 типа, тже укзывает на высокий риск ожирения [8]. Это исследование подтверждает концепцию, согласно которой так называемые бктерии участвуют в возникновении СД 2 типа у людей [65].

Механизмы участия кишечного дисбиоза и синдрома избыточного бактериального роста в развитии ожирения и сахарного диабета 2 типа

Метаболическая эндотоксемия

Одним из механизмов, объясняющих связь между микробиотой кишечника, регуляцией накопления жира и развитием заболеваний, ассоциированных с ожирением, является метболическая эндотоксемия. Эта концепция была впервые описана у мышей [23, 26].

Бктерильные липополисахриды (ЛПС) являются компонентом клеточной стенки грамотрицательных бктерий. Согласно гипотезе метболического воспаления ЛПС играют роль триггера воспаления, развивающегося при метболических нарушениях. Показано, что пища с высоким содержанием жиров увеличивает пул грамотрицательной микробиоты, что приводит к содержанию ЛПС в плазме в концентрации, достаточной для увеличения массы тела, гликемии и тощк и развития воспаления [23]. Добвление в пищевой рацион олигофруктозы способствует увеличению содержания бифидобктерий, снижает выраженность воспаления, эндотоксемию, уровень провоспалительных цитокинов жировой ткани в плазме. Это указывает на ЛПС как на важный медиатор воспалительного ответа [26, 65].

Систем ЛПС/CD14/TLR4

ЛПС в сочетании с CD14 (мембранный гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок, экспрессируемый на поверхности клеток миелоидного ряда, особенно макрофагов, компонент рецепторного комплекса, распознающего ЛПС) служит лигандом для толл-подобного рецептора (TLR4). Мыши с отсутствием CD14, лишённые функциональных рецепторов к ЛПС, были гиперчувствительны к инсулину. Ожирение и СД в ответ на рацион с высоким содержанием жира развивались позже [23].

У здоровых лиц выражена эндотоксемия связана с повышенной экспрессией CD14 и уровнем интерлейкина-6 после приема пищи, содержащего жиры [66]. Ингибирование TLR4 снижает потребление пищи и воспалительный ответ, несмотря на отсутствие значительного изменения массы тела, также ИР, индуцированную ЛПС в дифференцированных дироцитах [91]. Таким образом, систем ЛПС/CD14/TLR4, вероятно, установлен порог, при котором диета с высоким содержанием жиров провоцирует резистентность к инсулину и начало СД и ожирения [65].

Проницаемость слизистой оболочки

Слизистая оболочка кишечника играет важную роль в усвоении жизненно важных питательных веществ и регуляции барьерных функций, предотвращая проникновение кишечных бктерий в кровоток. Целостность слизистой оболочки кишечника обеспечивается за счет плотных межклеточных соединений, секреции слизи, выделения антимикробных пептидов из клеток Панетта и секреции иммуноглобулинов резидентными иммунными клетками. Зонулин (белок семейства гптоглобинов, высвобождается из эпителиальных клеток печени и кишечника) является основным физиологическим регулятором плотности межклеточных соединений. Повышенная концентрация зонулина связана с изменениями способности к плотному соединению и повышенной проницаемостью для клеток слизистой оболочки пищеварительного тракта, характерными для дисбиоза кишечника и в частности синдромом избыточного бктерильного роста (СИБР) [42]. «Утечка» (leak) во время прклеточной бсорбции обеспечивает проникновение антигенов из кишечной среды, вызывая иммунный ответ и последующее воспаление и окислительный стресс [48, 106].

Рандомизированное 14-недельное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием 23 мужчин, прошедших тренировку на выносливость, которые принимали добавку,

содержащую 6 пробиотических бактерий. Штаммы, показавшие значительное снижение экскреции кальция в ответ на лечение, что свидетельствует о повышении целостности слизистой оболочки кишечника [62]. А 9-недельное исследование с участием 93 добровольцев с ожирением, принимавших пребиотик, выявило положительные изменения микробиоты кишечника и снижение его проницаемости [122]. Повышенная концентрация zonulin в плазме обнаружена в когорте из 25 пациентов с сепсисом по сравнению с контрольной группой (здоровые лица), что, возможно, свидетельствует о потенциальной роли белков плотного соединения (в том числе zonulin) при сепсисе. При изменении содержания этих белков при сепсисе возникает нарушение структурной целостности слизистой оболочки кишечника и повышается его проницаемость [56].

H. Y. Lee и соавт. оценили степень висцерального ожирения и уровень SICAM-1 (солубильной молекулы межклеточной дегезии-1) в крови как воспалительный маркер, содержание которого увеличивается при ожирении. Результаты исследования показали, что пробиотический штамм ингибирует повышение уровня висцеральных дипоцитов и регулирует количество SICAM-1 в крови [69].

Диета с высоким содержанием жиров резко увеличивает кишечную проницаемость блуждающего нерва, связанному с пониженной экспрессией белков эпителиального плотного соединения, включая zonulin и окклюдин [24]. P.D. Cani и соавт. продемонстрировали, что у мышей, получавших пребиотик, снижались уровень ЛПС и цитокинов в плазме и маркеров окислительного стресса в печени [27]. Это снижение воспалительного «тонуса» ассоциировалось с более низкой кишечной проницаемостью и улучшенной целостностью соединения эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника по сравнению с контролем. В этих экспериментах добавление пребиотиков увеличивало выработку эндогенного глюкагоноподобного пептида-2 (glucagon-like peptide-2 (GLP-2)), тогда как агонист GLP-2 устранял большинство пробиотических эффектов [65]. GLP-2 играет важную роль в дигитальной регуляции мускулатуры кишечника, целостности слизистой оболочки, стимуляции пролиферации энтероцитов и предотвращении аптоза [40]. Цитопротекторные свойства GLP-2 в пищеварительном тракте вызвали интерес к его применению в качестве терапевтического средства для лечения заболеваний, связанных с нарушением всасывания, воспалением

и/или повреждением слизистой оболочки. Этот пептид способствует увеличению площади поверхности слизистой оболочки пищеварительного тракта, стимулирует всасывание питательных веществ, оптимизирует транспорт гепатозы, увеличивает экспрессию генов, кодирующих переносчики питательных веществ, и количество пристеночных кишечных ферментов, участвующих в пищеварении. Интересно, что лечение с помощью GLP-2 снижало проницаемость кишечника, системный и печеночный воспалительный фенотип, связанный с ожирением, в той же степени, что и пребиотик-индуцированные изменения в микробиоте кишечника [27]. Таким образом, избирательное изменение кишечной микробиоты может увеличить продукцию эндогенного GLP-2 и, следовательно, улучшить барьерные функции кишечника через GLP-2-зависимый механизм при ожирении и СД. Эти данные свидетельствуют о том, что кишечные бактерии участвуют в контроле проницаемости кишечника и возникновении метаболической эндотоксемии [65].

Эндокринно-биологическая система

Несколько исследований показали тесную связь между ЛПС, метаболической эндотоксемией и эндокринно-биологической системой (ЭКС).

Ожирение и его метаболические осложнения связаны с инфильтрацией макрофагов, которая ответственна почти за всю экспрессию в жировой ткани цитокинов медиаторов воспаления, к которым относятся опухоли α и интерлейкин-6 [118]. Активность макрофагов зависит от ЛПС/CD14 [23]. С другой стороны, ЛПС регулирует синтез компонентов ЭКС в макрофагах. Ожирение связано с повышением уровня компонентов ЭКС в плазме [20, 31]. ЭКС состоит из эндогенных биологически активных липидов, которые действуют через блокировку киназных биологических рецепторов-1 (CB1) и 2 [104]. Блокатор CB1 у тучных мышей улучшил барьерную функцию кишечника, уменьшил изменения белков плотного соединения (zonulin и окклюдин) и уровень ЛПС в плазме [85]. Введение агонистов киназных биологических рецепторов значительно увеличивало содержание ЛПС в плазме и эндотоксемию за счет изменений проницаемости [6, 85]. Следовательно, микробиота кишечника может выполнять критическую роль в регуляции кишечной проницаемости, способствующей эндотоксемии, через ЭКС и повторную регуляторную петлю циркуляции ЛПС [65].

Система ЭКС/ЛПС также играет важную роль в пластичности жировой ткани. Дифференцировка дипоцитов и липогенез уменьшаются

при физиологическом уровне ЛПС, тогда к к тивция ЭКС усиливают дигогенез у худых мышей в физиологических условиях [85]. Удивительно, что специфическая модуляция кишечной микробиоты и блокада СВ1 увеличивают дифференцировку дигогитов и липогенез [85]. Согласно одной из гипотез блокада СВ1 уменьшает проницаемость кишечника, снижая уровень ЛПС при ожирении, что противодействует их ингибирующему влиянию на дифференцировку дигогитов и липогенез, которые могут при этом увеличиваться. Эти данные показывают, что регуляторные петли системы ЛПС/ЭКС способствуют нарушению регуляции дигогенеза, тем самым сохраняя дисбаланс и приводя к порочному циклу ожирения [65].

Кишечная щелочная фосфатаза

Кишечная щелочная фосфатаза (КЩФ) играет ключевую роль в кишечном гомеостазе. Она известна как регулятор всасывания липидов через пикальную мембрану энтероцитов [61]. Контролирует бактерии эндоксин-опосредованное воспаление путем дефосфорилирования, подвергая детоксикации кишечный ЛПС, выступая в качестве фактора защиты хозяина от ЛПС [59]. КЩФ не только модулируется диетическими компонентами, в том числе жиром, но и контролируется микробиотой кишечника [15, 35].

Использование диеты с высоким содержанием жиров в сочетании с фенотипом ожирения связано с изменениями микробиоты кишечника, увеличением продукции ЛПС и воспалением подвздошной кишки [35]. S. Ghoshal и соавт. продемонстрировали, что энтероциты перемещают ЛПС с пикальной поверхности и транспортируют его в комплекс Гольджи. Последний также содержит хиломикроны, липопротеины, ответственные за транспорт жирных кислот в кровь и брыжеечную лимфу. Отмечено, что хиломикроны способствуют всасыванию кишечного ЛПС [46]. Таким образом, избыточное образование хиломикронов при дисбалансе с высоким содержанием жиров способствует транспорту эндоксина посредством снижения активности КЩФ, вызывая воспаление слизистой оболочки кишечника при ожирении и ИР [38].

Гипотеза «хранения»

Энергетический обмен может регулироваться микробиотой кишечника. Трансплантация мышам без микробиоты нормальной микробиоты, собранной из слепой кишки животного с ожирением, привела к увеличению ИР на 60%, несмотря на снижение потребления пищи [37]. Таким образом,

трансплантация вызвала повышение уровня *Firmicutes* и значительное увеличение содержания жира в организме в течение 2 недель по сравнению с мышами, колонизированными микробиотой, взятой у худых мышей, несмотря на отсутствие различий в потреблении пищи. Как известно, энергетический баланс отражает соотношение между потреблением и расходом энергии. Упомянутые эксперименты породили гипотезу «эффекта копления» о том, что кишечная микробиота, связанная с ожирением, обладает повышенной способностью к получению энергии из рациона. Эта гипотеза основана на следующих возможностях: микробная ферментация пищевых полисахаридов, которые не могут перевариваться ферментами хозяина, кишечная всасывания моносахаридов и регуляция липидного обмена микробиотой [65].

Ферментация пищевых полисахаридов

Кишечная микробиота содержит большое количество ферментов, участвующих в гидролизе неперевариваемых организмом хозяина пищевых полисахаридов до КЦЖК (целлюлоза, пропионат, бутират и др.) [79, 114]. Согласно результатам метагеномного анализа, мыши с ожирением (ob/ob) имели в кишке более высокую концентрацию основных конечных продуктов ферментации полисахаридов — бутирата и целлюлозы. Эти данные согласуются с тем фактом, что *Firmicutes* продуцируют бутират [14, 77]. КЦЖК являются лигандами для рецепторов, связанных с G-белком-41 и 43 (GPR41 и GPR43) [68]. B. S. Samuel и соавт. показали, что мыши без GPR41, колонизированные специфическим ферментативным микробным сообществом, были устойчивы к приросту жировой массы [100]. Кроме того, мыши без GPR43, которых содержали в рационе с высоким содержанием жиров, имели значительно меньшую массу жировых отложений и более низкую массу тела по сравнению с контрольными животными. Изменения фенотипа сопровождалось улучшением контроля глюкозы и снижением индекса НОМА [19]. Эти данные подчеркивают потенциальную роль GPR и КЦЖК в образовании жировой массы и регуляции метаболизма глюкозы [65].

Кишечная всасывания моносахаридов

Трансплантация кишечной микробиоты мышам приводила к двукратному увеличению плотности капилляров в эпителии ворсинок тонкой кишки [107]. Таким образом, микробиота кишечника формирует микрососудистую сеть ворсинок кишечника, что увеличивает их всасывательную способность [107]. Эксперимен-

т льные д нные подтвержд ют эти н блюдения. Кишечн я микробиот стимулюєт вс сыв ние монос х ридов из просвет кишечник [37]. Кроме того, у мышей с ожирением (ob/ob) меньше содерж ние энергии в к ле по ср внению с худыми мыш ми [114].

Регуляция липидного обмена

Существуют убедительные док з тельств того, что кишечн я микробиот является регулятором н копления жир . Т к, 14-дневн я колониз ция кишечной микробиотой мышей, которые ее не имели, привел к увеличению содерж ния триглицеридов в печени в 2,3 р з и сопровож д л сь статистически зн чимым увеличением уровня цетил-КоА-к рбоксил зы и синте зы жирных кислот в печени — двух ключевых ферментов синте зы жирных кислот *de novo* [37]. Кроме того, сдел н вывод, что повышение способности триглицеридов н к плив ться в дипоцит х было опосредовано под влением кишечной экспрессии циркулирующего ингибитор липопротеинлип зы. Липопротеинлип з является ключевым регулятором высвобождения жирных кислот из бог тых триглицерид ми липопротеинов. В свою очередь ктивность липопротеинлип зы дипоцитов связ н с увеличением поглощения жирных кислот и н коплением триглицеридов в дипоцит х. FIAF (индуциров нный н тоц к жировой ф ктор), или нгиопоэтин-подобный белок-4, является ингибитором ктивности липопротеинлип зы, котор я под влен у мышей без микробиоты с последующей ее тр нспл нт цией, что объясняет повышенное н копление триглицеридов в дипоцит х этих мышей. Поэтому предпол г ют, что микробиот координирует усиление липогенез в печени, способствуя н коплению к лорий из р цион н в виде жир , путем под вления FIAF и, к к следствие, повышения ктивности липопротеинлип зы в дипоцит х [65].

Кроме того, кишечн я микробиот , возможно, является ктивным уч стником окисления жирных кислот [12].

Лечение

Лучшей нехирургической стр тегией для реверсирования ожирения у п циентов с МС должны быть небольшие, но долгосрочные изменения в диете и физической ктивности, которые созд дут отриц тельный энергетический б л нс [2, 58].

Схемы лечения, регулирующие энергетический б л нс, предпол г ют, что микроорг низмы могут обл д ть зн чительным совокупным эффектом в лечении обсужд емой п тологии.

Комплексное использов ние нтибиотиков, пребиотиков и пробиотиков может привести к неспецифической модуляции микрофлоры кишечник .

Применение нтибиотиков опр вд но при выр женном изменении микробного пейза ж кишечник , особенно в сочет нии с СИБР в тонкой кишке. С этой целью рекомендуются нтибиотики-энтеросептики широкого спектр действия, к которым относится риф ксимин («Альф Нормикс»). Исследов ния пок зыв ют, что риф ксимин высоко эффективен при СИБР у 80 % п циентов [3]. Рекомендов нн я доз риф ксимин («Альф Нормикс») при СИБР — 1200 мг/сут в течение 10–14 дней, в тяжелых случ ях доз может быть увеличен до 1600 мг/сут [101].

Выбор «Альф Нормикс » для лечения кишечного дисбиоз обусловлен его неоспоримыми преимуществ ми [13, 45, 102]:

- ок зыв ет б ктерицидное действие — ингибирует синтез б ктери льной РНК з счет необр тимого связыв ния с б ктери льной ДНК-з висимой РНК-полимер зой;
- имеет широкий нтиб ктери льный спектр действия (воздействует н большинство гр мположительных и гр мотриц тельных б ктерий, к к эробных, т к и н эробных);
- ок зыв ет селективное действие н б ктерии только в просвете кишки;
- пр ктически не вс сыв ется в кровь при перор льном приеме (< 1%), достиг ет высокого уровня концентр ции в слизистой оболочке пищев рительного тр кт (> 8,0 мкг/г);
- концентр ция риф ксимин в крови ничтожно м л д же при лечении больных с повреждением слизистой оболочки кишки (при шигеллезе и язвенном колите);
- имеет превосходный профиль безо пности бл год ря незн чительному вс сыв нию в кишечнике;
- не бсорбируется, следов тельно, его применение не приводит к появлению резистентных шт ммов в других орг н х (н пример, в легких);
- резистентность к риф ксиминоу формируется в хромосомных ген х и, соответственно, не перед ется другим б ктериям;
- резистентные шт ммы нест бильны и не способны колонизиров ть пищев рительный тр кт;
- высок я концентр ция риф ксимин в кишечнике препятствует возникновению резистентных шт ммов;
- резистентные шт ммы быстро выводятся из кишечник после прекр щения лечения;
- сниж ет экспрессию провосп лительных цитокинов (н пример, ф ктор некроз опухоли α) путем связыв ния с прегн н-Х-рецептором;

- риф ксмин может т кже влять н функцію кишечных б ктерий, изменяя б ктери льную дгезию к слизистой оболочке, мет болизм или вирулентность б ктерий;
- способен под влять вз имодействие б ктерий с м кроорг низмом и ктив цию иммунного ответ ;
- не только действует селективно н п тогенную флору, но и модулирует микробиоту, то есть после его применения увеличив ется рост полезных (бифидо- и л кто-) б ктерий, ф ктически, он р бот ет к эубиотик;
- одним из вероятных мех низмов действия счит ют влияние н моторику кишечника .

Эубиотические свойств «Альф Нормикс» подтверждены результ т ми микробиологического н лиз . Уст новлено увеличение содержания *Lactobacillus* в конце лечения риф ксмином у п циентов с печеночной энцеф лоп тией, болезнью Крон , неязвенным колитом, синдромом р здр женной кишки, дивертикулярной болезнью, сохр няющееся через 1 мес после прекр щения лечения [76].

После получения обн дежив ющих результ тов у животных [26, 83] эффекты применения з щипенных энтеросолюбильных пробиотиков (живые б ктерии, которые могут осуществлять колониз цию толстой кишки) и пребиотиков (неперев рив емые олигос х риды, т кие к кинулин и олигофруктоз , которые могут повысить рост полезных син нтропных орг низмов (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *L. rhamnosus* PL60 и *L. plantarum* PL62), были исследов ны в ряде контролируемых испыт ний [54, 88, 89, 94, 105].

При выборе пробиотического преп р т возник ет несколько вопросов, в ч стности о выжив емости б ктерий. Пробиотическими свойств ми обл д ют только живые микроорг низмы. В ряде р бот пок з но, что миним льно дост точной дозой, ок зыв ющей зн чимое действие, может счит ться доз не менее 10^7 колониеобр зующих единиц (КОЕ) [99]. Выжив емость б ктерий з висит от технологии производств и условий хр нения преп р т . Н пример, доб вление бифидоб ктерий в кефир не г р нтирует их сохр нности и способности к вегет ции. Жизнеспособность микрофлоры к к в жидких, т к и в простых сухих форм х преп р тов может быть утр чен р ныше предусмотренного срок . Для

большинств пробиотиков, особенно для жидких лек рственных форм, требуются особые условия хр нения (н пример, темпер турный режим) [2].

Следует учитывать т р зрушительное действие желудочного сок н нез щипенную флору. Док з но, что лишь небольшое количество шт ммов л ктоб ктерий (*L. reuteri*, *L. plantarum* NCIB8826, *S. boulardii*, *L. acidophilus*, *L. casei shirota*) и бифидоб ктерий обл д ет кислотоустойчивостью, большинство микроорг низмов погиб ют в желудке. Поэтому предпочтительнее пробиотики, з ключенные в кислотоустойчивую к псулу. По д нным А. Bezko govainy, лишь 20–40 % селективных шт ммов выжив ют в желудке [17]. Прдемонстриров но, что из 10^8 КОЕ л ктоб ктерий, принятых в кислотоустойчивой к псуле, в кишечнике обн ружив ют 10^7 КОЕ, после прием т кого же количеств в йогурте — 10^4 КОЕ, после прием той же дозы в открытом виде в виде порошок микроорг низмы в кишечнике не выявляют [81].

В тонкой кишке пробиотики подверг ются воздействию желчных кислот и п нкре тических ферментов. Вследствие этого многие микроорг низмы, н пример, *L. fermentum* KLD и *L. lactis* MG1363, почти полностью погиб ют, что может объясняться усилением прониц емости клеточной мембр ны б ктерий в результ те воздействия желчных кислот. Выжив ние большинств б ктерий з висит от того, к ким обр зом их приним ют: в з щитной к псуле, в виде йогурт , с молоком или без всякой з щиты. Многие шт ммы (н пример, л ктоб циллы из кисломолочных продуктов) либо не достиг ют кишечника , либо выжив ют в нем только в течение нескольких дней [99]. Эти д нные ст вят под сомнение эффективность нез щипенных и необл д ющих кислотоустойчивостью пробиотиков. Поэтому для коррекции кишечной микрофлоры необходимо выбир ть только проверенные к чественные пробиотики, которые имеют все степенн з щиты и «р бот ют» только в тех отдел х кишечника , где это необходимо [2].

Современным и эффективным методом лечения кишечного дисбиоз является фек льн я тр нспл нт ция [4, 74]. При ожирении и МС этот метод требует проведения исследований.

По слов м Ю. В. Никулин , «д же после не большой улыбки в орг низме обяз тельно дох нет один м ленкий микроб».

Ст тья опубликов н при поддержке ООО «Сон -Ф рмэксим».

Уч стие второв: концепция и диз йн исследований, ред ктиров ние — Н. Г.; сбори обр ботк м тери л — Н. Б.; н пис ние текст — А. Ц., В. Р.

Со списком литер туры можно озн комиться н с йте журн л .

Н. Б. Губерґріц¹, Н. В. Беляєва¹, О. В. Цис², В. С. Рахметова³

¹ Донецький національний медичний університет, Лиман

² Запорізький державний медичний університет

³ Медичний університет Астана, Республіка Казахстан

Дисбіоз кишечника, ожиріння і метаболічний синдром: як вибратися із підступного трикутника?

Пронизована світової літератури результати досліджень про взаємозв'язок особливостей харчування і мікробіоти кишечника. Особливу увагу приділено участі дисбіозу кишечника та синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці в патогенезі ожиріння і метаболічного синдрому. Наведено аргументи на користь двох основних гіпотез: метаболічної ендотоксемії та «зберігання». Перший розгляд є механізми впливу ліпополісахаридів рідкого мегативної кишкової флори, підвищення проникності кишкової стінки, ендоканнабіноїдної системи і кишкової лужної фосфатази. Гіпотеза «зберігання» враховує особливості ферментативних речовин полісахаридів, всорбцію моносахаридів і роль кишкової мікробіоти та метаболітів її життєдіяльності (зокрема коротколанцюгових жирних кислот) у регуляції ліпідного обміну. Особливу увагу приділено лікуванню: зміні харчового раціону, використанню про- і пребіотиків, фекальної трансплантації. Пронизовано вплив компонентів їжі на кишкову мікробіоту, зокрема харчових волокон, таких як резистентний крохмаль та інулін, та жиру і білків. Показано, що склад кишкової мікробіоти відображає харчові звички та склад раціону. Дієта з високим вмістом жирів різко збільшує кишкову проникність завдяки механізму, пов'язаному зі зниженою експресією білків епітеліального щільного з'єднання, зокрема зоніну та оклюдіну. Обґрунтовано гіпотезу про те, що кишковий мікробіом, пов'язаний з ожирінням, має підвищену здатність до отримання енергії з раціону («ефект накопичення»). Пронизовано переваги антибіотика з низькою кишковою всорбцією — рифаксиміну. Наведено результати досліджень, які доводять еубіотичні властивості рифаксиміну та його ефективність при дисбіозі кишечника.

Ключові слова: мікробіота, дисбіоз кишечника, синдром надлишкового бактеріального росту, ожиріння, метаболічний синдром, патогенез, лікування.

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, O. V. Tsys², V. S. Rachmetova³

¹ Donetsk National Medical University, Lyman

² Zaporizhzhya State Medical University

³ Medical University Astana, Republic of Kazakhstan

Intestinal dysbiosis, obesity and metabolic syndrome: how to quit this tricky triangle?

The paper presents analysis of the data of worldwide literature, results of evidence-based experimental and clinical trials on the relationship between dietary habits and intestinal microbiota. The particular attention is paid to the involvement of intestinal dysbiosis and small intestinal bacterial overgrowth syndrome in the pathogenesis of obesity and metabolic syndrome. The arguments in favour of two leading hypotheses have been outlined: hypothesis of metabolic endotoxemia and «storage» hypothesis. The first one considers mechanisms of the effects of lipopolysaccharide Gram-negative intestinal flora, increased permeability of intestinal wall, endocannabinoid system, and intestinal alkaline phosphatase. The «storage» hypothesis takes into account the peculiarities of food polysaccharides' fermentation, monosaccharides' absorption, and the role of intestinal microbiota and metabolites of its vital activity (in particular, short-chain fatty acids) in the regulation of lipid metabolism. Particular attention is paid to the treatment: dietary changes, the use of pro- and prebiotics, fecal transplantation. The effects of food components on the intestinal microbiota have been analysed, including the dietary fiber, such as resistant starch and inulin, and fats and proteins. It has been shown that the composition of the intestinal microbiota reflects the dietary habits and composition of the diet. A high-fat diet dramatically increases the intestinal permeability due to a mechanism associated with reduced expression of proteins of epithelial tight junction, including zonulin and occludin. The substantiation has been given to the hypothesis that the intestinal microbiome associated with obesity has an increased ability to receive energy from food («accumulation effect»). Benefits of an antibiotic with a low intestinal absorption (rifaximin) have been analysed. The results of studies supporting the eubiotic properties of rifaximin and its effectiveness at intestinal dysbiosis have been presented.

Key words: microbiota, intestinal dysbiosis, bacterial overgrowth syndrome, obesity, metabolic syndrome, pathogenesis, treatment. □

Контактна інформація

Губерґріц Н. Б. д-р мед. н., проф., проф. кафедри внутрішньої медицини №2
E-mail: profnbg@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 20 червня 2019 р.