

УДК 579.61

Моложавая О.С., Ивахнюк Т.В., Макаренко А.Н., Брозь Р.В.

ФУНКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ОРГАНИЗМА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

ННЦ «Институт биологии» Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко
Сумской государственной университет

В обзоре приводятся данные экспериментальных исследований физиологических функций микрофлоры кишечника человека в норме и при различных патологиях. Взаимоотношения микрофлоры с организмом достаточно сложны и реализуются на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровне. Особенно актуальным является изучение роли микробиома в этиопатогенезе самых различных заболеваний человека - синдрома раздраженного кишечника, неспецифического язвенного колита, сахарного диабета 1 и 2 типа, ожирения, сердечно-сосудистых, аутоиммунных и аллергических заболеваний, а также заболеваний центральной нервной системы.

Ключевые слова: микробиом, функции микрофлоры кишечника.

На современном этапе научное сообщество рассматривает микрофлору организма как отдельный обособленный орган, обладающий множественными функциями, которые играют важную роль в поддержании здоровья человека. Наиболее многочисленной частью нашего организма является микрофлора пищеварительного тракта – симбиотическое сообщество микроорганизмов, сформированное в процессе многовековой ко-эволюции организма человека и микроорганизмов. Пищеварительный тракт представляет собой открытую систему, постоянно взаимодействующую с микроорганизмами окружающей среды, в основном за счет поступления пищи и воды. Огромная площадь слизистого барьера пищеварительного тракта заселяется микроорганизмами практически сразу после рождения человека, и на протяжении всей жизни микробные ассоциации являются важнейшим микрoэкологическим фактором для поддержания здоровья [5-7]. Пищеварительный тракт является резервуаром более 1000 видов микроорганизмов, которые относятся к доменам бактерий, архей и эукариот. Надорганизменный симбиотический коллектив микроорганизмов включает в себя не только клетки тех или иных микроорганизмов, но и коллективную систему генов всех триллионов клеток, проживающих в нашей желудочно-кишечной экосистеме. Вся система генов сообщества микроорганизмов получила название кишечный микробиом. Человеческий микробиом состоит из бактерий, архей, вирусов и эукариотических микроорганизмов, которые колонизируют наш организм. Эти микроорганизмы имеют огромный потенциал для воздействия на нашу физиологию и здоровье.

В последние годы изучению человеческого микробиома способствовали технологические достижения с развитием молекулярно-биологических методов исследования [65]. В большинстве исследований, бактериальные компоненты микробной популяции идентифицируются секвенированием 16S рибосомальных РНК-генов с последующим сравнением с известными базами данных. Метагеномное секвенирование микробной ДНК дало возможность

оценить генетический потенциал популяции микроорганизмов. Другие методики для анализа микробиома - транскриптомный, протеомный и метаболомный - предоставляют дополнительную информацию на различных уровнях микробной физиологии [13, 34, 41, 59].

Значение кишечного микробиома для организма человека трудно переоценить. Исследованиями функций микробиоты пищеварительного тракта человека занимаются очень давно, и многие описаны достаточно полно в научной литературе [2, 4, 28]. К основным физиологическим функциям нормальной микрофлоры относятся:

Пищеварительная, энергетическая и морфокинетическая (энергообеспечение эпителия, тепловое обеспечение организма, регуляция перистальтики кишечника, дифференцировки и регенерации эпителиальных тканей слизистой оболочки). Процесс пищеварения условно можно разделить на собственное, осуществляемое собственными ферментами организма, и симбиотическое пищеварение, происходящее при непосредственном участии кишечной микрофлоры. Микрофлора кишечника участвует в ферментации нерасщепленных ранее компонентов пищи, главным образом углеводов-крахмал, олиго- и полисахариды (в том числе и целлюлоза), а также белков и жиров. Невсосавшиеся в тонкой кишке белки и углеводы в слепой кишке подвергаются более глубокому бактериальному ферментированию. Конечные продукты, образующиеся в результате этого процесса, оказывают различное влияние на состояние здоровья человека. Например, масляная кислота (бутират) необходима для нормального существования и функционирования клеток слизистой оболочки кишечника, является важным энергетическим субстратом и регулятором пролиферации и дифференцировки энтероцитов, а также влияет на процессы всасывания воды, натрия, хлора, кальция и магния. Вместе с другими летучими жирными кислотами он оказывает влияние на моторику толстой кишки, в одних случаях ускоряя ее, в других — замедляя. Обладает антиканцерогенным, иммуномодули-

рующим и противовоспалительным действием. Среди важнейших системных функций микрофлоры — поставка субстратов глюконеогенеза, липогенеза, а также участие в метаболизме белков и рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул. Превращение холестерина в невсасывающийся в толстой кишке копростанол и трансформация билирубина в стеркобилин и уробилин возможны только при участии бактерий, находящихся в кишечнике. При расщеплении полисахаридов и гликопротеинов внеклеточными микробными гликозидазами образуются, помимо прочего, моносахариды (глюкоза, галактоза и т. д.), при окислении которых в окружающую среду выделяется в виде тепла не менее 60% их свободной энергии. Под действием нормальной микрофлоры в подвздошной кишке происходит деконъюгация 90% желчных кислот с последующим обратным всасыванием и повторным участием в пищеварении. Оставшиеся в кале желчные кислоты обеспечивают нормальную гидратацию каловых масс [2, 4, 6].

Регуляция двигательной функции кишечника. На перистальтику кишечника микрофлора может влиять по-разному. С одной стороны, за счет стимуляции синтеза окиси азота и активации клеток кишечника может замедлять моторику в тонкой кишке и проксимальных отделах толстой кишки. С другой стороны, короткоцепочечные жирные кислоты, синтезирующиеся микрофлорой, в дистальных отделах толстой кишки стимулируют усиление моторики [4, 7].

Биосинтетическая функция. Микроорганизмы, населяющие кишечник человека и животных, продуцируют и утилизируют многие витамины. Микрофлора участвует в синтезе важных биологически-активных веществ: витаминов группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂), фолиевой кислоты, витамина К и др. Человеческий организм получает витамины в основном с пищей растительного или животного происхождения. Витамины в норме всасываются в тонкой кишке и частично утилизируются кишечной микрофлорой. Примечательно, что наиболее важную роль для человека в этих процессах играют микробы тонкой кишки, так как продуцируемые ими витамины могут эффективно всасываться и поступать в кровотоки, тогда как витамины, синтезирующиеся в толстой кишке, практически не всасываются. Подавление микрофлоры (например, антибиотиками) снижает и синтез витаминов. Наоборот, создание благоприятных для микроорганизмов условий, например, при употреблении в пищу достаточного количества пребиотиков, повышает обеспеченность макроорганизма витаминами. Кишечные палочки, бифидо- и лактобактерии выполняют витаминообразующую функцию (участвуют в синтезе и всасывании витаминов К, группы В, фолиевой и никотиновой кислот). По способности синтезировать витамины кишечная палочка превосходит все остальные бактерии

кишечной микрофлоры, синтезируя тиамин, рибофлавин, никотиновую и пантотеновую кислоты, пиридоксин, биотин, фолиевую кислоту, цианокобаламин и витамин К. Бифидобактерии синтезируют аскорбиновую кислоту, бифидо- и лактобактерии способствуют всасыванию кальция, витамина D, улучшают всасывание железа (благодаря созданию кислой среды). Наиболее изучены в настоящее время аспекты, связанные с синтезом кишечной микрофлорой фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и витамина К. Фолиевая кислота (витамин В₉), поступая с продуктами питания, эффективно всасывается в тонкой кишке. Синтезирующийся в толстой кишке представителями нормальной кишечной микрофлоры фолат идет исключительно для ее собственных нужд и не утилизируется макроорганизмом. Тем не менее, синтез фолата в толстой кишке может иметь большое значение для нормального состояния ДНК энтероцитов. Кишечные микроорганизмы, синтезирующие витамин В₁₂, обитают как в толстой, так и в тонкой кишке. Среди этих микроорганизмов наиболее активны в данном аспекте представители *Pseudomonas u Klebsiella sp.* Однако возможностей микрофлоры для полной компенсации гиповитаминоза В₁₂ оказывается недостаточно. С содержанием в просвете толстой кишки фолата и кобаламина, полученных с пищей или синтезированных микрофлорой, связана способность эпителия кишечника противостоять процессам канцерогенеза. Предполагается, что одной из причин более высокой частоты опухолей толстой кишки, по сравнению с тонкой, является недостаток цитопротекторных составляющих, большинство из которых всасывается в средних отделах пищеварительного тракта. Среди них — витамин В₁₂ и фолиевая кислота, которые совместно определяют стабильность клеточных ДНК, в частности ДНК клеток эпителия толстой кишки. Даже незначительный дефицит этих витаминов, не вызывающий анемию или другие тяжелые последствия, тем не менее, приводит к значимым aberrациям в молекулах ДНК клеток, способных стать основой канцерогенеза. Известно, что недостаточное поступление витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты ассоциируется с повышенной частотой рака толстой кишки в популяции. Дефицит витаминов приводит к нарушению процессов метилирования ДНК, мутациям и, как следствие, раку толстой кишки. Риск толстокишечного канцерогенеза повышается при низком потреблении пищевых волокон и овощей, обеспечивающих нормальное функционирование кишечной микрофлоры, синтезирующей трофические и протективные в отношении толстой кишки факторы. Витамин К существует в нескольких разновидностях и необходим человеческому организму для синтеза различных кальций-связывающих белков. Источником витамина К₁, филлохинона, являются продукты растительного происхождения, а витамин К₂, группа соедине-

ний менахинонов, синтезується в тонкій кишці людини. Мікробний синтез вітаміна K_2 стимулюється при недостатку філохінона в дієті і вповне здатний його компенсувати. В той же час недостатність вітаміна K_2 при зниженій активності мікрофлори погано коригується дієтичними заходами. Таким чином, синтетичні процеси в кишечнику є пріоритетними для забезпечення макроорганізму цим вітаміном. [1, 2, 5, 7].

Формування колонізаційної резистентності слизової оболонки кишечника, противірусна захист. Мікрофлора, колонізуюча траварильний тракт, створює сприятливе середовище для росту і колонізації слизової оболонки патогенними видами. Механізм цього явища полягає в конкуренції мікрофлори за поживні речовини і рецепторні ділянки зв'язування і адгезії, а також за рахунок синтезу різних біологічно-активних речовин. Протективна роль сапрофітної флори реалізується як на місцевому, так і на системному рівнях. Так, бифідобактерії за рахунок ферментації оліго- і полісахаридів продуцують молочну кислоту і ацетат, які створюють кислу середовище. За рахунок утворення органічних кислот і зниженню рН середовища товстої кишки до 5,3–5,8, симбіотична мікрофлора захищає людину від колонізації екзогенними патогенними мікроорганізмами і гальмує ріст існуючих в кишечнику патогенних, гнильних і газоутворюючих мікроорганізмів. Симбіотична мікрофлора секретує речовини-інгібітори росту патогенних бактерій, що підвищує резистентність організму до різних кишечних інфекцій: лізоциму, бактеріоцину, антимікробні пептиди, перекис водню, які мають бактерицидну і бактериостатичну активність. Низькомолекулярні метаболіти сахаролітичної мікрофлори, в першу чергу летючі жирні кислоти, також мають помітний бактериостатичний ефект [4, 6].

Імунomodulatory функція. Найбільш повно вивчена на моделях гнотобіологічних (стерильних) тварин. Показано, що у гнотобіологічних тварин відзначається недорозвиток лімфоїдної і гемопоетичної тканини, відзначаються порушення з боку головного мозку, истончається стінка кишечника, знижується реактивність фагоцитів, розвивається гіпогаммаглобулінемія [3, 31]. Резидентна кишечна флора, має достатньо високі імуногенні властивості, що стимулює розвиток лімфоїдного апарату кишечника і місцевого імунітету, а також призводить до системного підвищення тону імунної системи з активацією клітинного і гуморального ланцюгів імунітету. Системна стимуляція імунітету — одна з найважливіших функцій мікрофлори. Вперше, слизова кишечника, особливо товстої кишки (вслідствие найбільш масивного засе-

лення бактеріями), обильно інфільтрована макрофагами, лімфоцитами, плазматическими клітинами, т.е., фактично, знаходиться в стані постійного хронічного запалення [3,14]. Це перманентне запалення забезпечує формування клітинного пулу для ефективного захисту бар'єрної тканини при проникненні патогенної мікрофлори. Во-вторых, під впливом нормальної мікрофлори синтезуються секреторні антитіла IgA , реагуючі на найбільш поширені антигенні детермінанти. Це забезпечує протективну функцію в відношенні багатьох патогенів. І нарешті, в-третьих, в кишечнику постійно знаходиться близько 60-70% всіх лімфоцитів людини, які рециркулюють по всьому організму. Контакт з мікрофлорою кишечника може призводити до активації різних клонів лімфоцитів. І в залежності від того, які властивості набули імунні клітини, буде визначатися їх вплив на весь організм. Крім того, мікрофлора здатна формувати пул лімфоцитів, які виступають регуляторними клітинами і підтримують стан толерантності до нормальних представителів мікрофлори і багатьох їдових антигенів. Порушення цих процесів може призводити до розвитку різних запалювальних, аутоімунних і алергічних процесів [15, 38, 75]. Системні дії можуть оказувати і вироблювані в кишечнику під впливом мікрофлори різні біологічно активні речовини, зокрема, цитокини. Модуляція імунної реакції бифідобактеріями в ранньому віці призводить до зниженню ризику розвитку їдової алергії. Лактобацили зменшують активність пероксидази, оказуючи антиоксидантний ефект, мають протипухлинну активність, стимулюють продукцію секреторного імуноглобуліна А, гальмують ріст патогенної мікрофлори і стимулюють ріст лакто- і бифідофлори, оказуючи протівірусне і антібактеріальне дії. З представителів ентеробактерій найбільш важливе значення має *Escherichia coli*, яка виробляє колицину, за рахунок чого гальмує ріст шигелл, сальмонелл, клебсіелл, серрацій, ентеробактерів і оказує незначительне вплив на ріст стафілококків і грибів. Також кишечна паличка сприяє нормалізації мікрофлори після антібактеріальної терапії, запалювальних і інфекційних захворювань. Ентерококки (*Enterococcus avium, faecalis, faecium*) стимулюють місцевий імунітет за рахунок підвищення синтезу секреторних антитіл плазмоцитами, звільнення інтерлейкінів-1 β і -6, γ -інтерферону; мають протівірусну і антимікробну дію. Таким чином, наряду з низьким рН їдового соку, моторної і секреторної активністю тонкої кишки, симбіотична мікрофлора відноситься до важ-

нейшим природным факторам иммунитета [3, 38].

Детоксикация экзогенных и эндогенных токсических субстанций и соединений, антимутагенная активность (повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам), разрушение мутагенов). Кишечная микрофлора принимает участие в инактивации и выведении ядовитых соединений, детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов (аминов, меркаптанов, фенолов, мутагенных стероидов и др.). С одной стороны, микрофлора представляет собой массивный сорбент, выводя из организма токсические продукты с кишечным содержимым, а с другой — катаболизирует их в реакциях метаболизма для своих нужд [4-7].

Регуляция поведенческих реакций. Показано, что микробиота пищеварительного тракта принимает активное участие в регуляции поведенческих реакций организма, в том числе аппетита, сна, настроения [39, 69].

В последние годы активно изучаются такие функции микрофлоры, как:

– Регуляция репликации и экспрессии генов прокариотических и эукариотических клеток.

– Обеспечение гомеостаза симбиотических взаимоотношений прокариотических и эукариотических клеток.

– Участие микробиома в этиопатогенезе различных заболеваний человека.

Таким образом, взаимоотношения микро- и макроорганизма достаточно сложны и реализуются на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровне. В связи с открытиями новых функций микрофлоры, особенно актуальным является изучение роли микробиома в этиопатогенезе самых различных заболеваний. Манипуляции этими взаимосвязями могут оказаться критическими как для профилактики, так и для лечения различных заболеваний человека - синдрома раздраженного кишечника (СРК), неспецифического язвенного колита (болезнь Крона), сахарного диабета 1 и 2 типа, ожирения, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунных и аллергических заболеваний, а также заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Показано, что воспалительные заболевания кишечника часто ассоциированы с изменениями микрофлоры [51]. При болезни Крона было обнаружено увеличение количества энтеробактерий, *Pasteurellaceae*, *Fusobacteriaceae*, *Neisseriaceae*, *Veillonellaceae* и *Gemellaceae* и снижение *Bifidobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Clostridiales* и *Bacteroidales* в микробиоценозе повздошной и ободочной кишки. Развитие дисбактериоза положительно коррелировало с клинической картиной заболевания у пациентов. Кроме того, сравнение микробиомов пациентов,

которые принимали антибиотики, и пациентов без воздействия антибиотиков показало, что применение антибиотиков усиливало дисбактериоз при болезни Крона [73]. В работе Haberman и соавт. [63] показано, что экспрессия генов хозяина и микробиома из подвздошной и ободочной кишки у пациентов с болезнью Крона может прямо влиять на патогенез этого заболевания. При этом активируются гены, индуцирующие провоспалительные сигналы и подавляются гены, участвующие в противовоспалительной сигнализации. Следует отметить, что увеличение экспрессии гена двойной оксидазы DUOX2 коррелировало с увеличением группы *Proteobacteria*, в то время как снижение экспрессии гена APOA1 было связано с изменениями группы *Firmicutes*. Анализ показал корреляцию между представительством бактериальных таксонов, экспрессией генов и клинической картиной заболевания у пациентов с болезнью Крона [63]. С другой стороны, полезные бактерии - бифидобактерии, лактобактерии и бактероиды - могут улучшить состояния при воспалительных заболеваниях кишечника, что показано в клинических исследованиях и в эксперименте на мышинных моделях [66]. Продукты и метаболиты бактерий, такие как полисахариды PSA *B. fragilis* и короткоцепочечные жирные кислоты, оказывали сильный противовоспалительный эффект в экспериментальных моделях воспалительных заболеваний кишечника на мышах [57, 70].

Инфекция, вызванная *Clostridium difficile*, является ярким примером заболевания человека, которое развивается в результате критических изменений микрофлоры кишечника и эффективно лечится методом фекальной трансплантации [55, 58]. В перспективном клиническом исследовании, у пациентов с рецидивирующей *Clostridium difficile* инфекцией, были предварительно выделены три группы: группа, где использована стандартная терапия ванкомицином; группа, где терапия ванкомицином сочеталась с последующим промыванием кишечника; группа, где терапия ванкомицином сочеталась с последующим промыванием кишечника и инфузией донорского стула в двенадцатиперстную кишку [37]. Исследование было досрочно прекращено после промежуточного анализа из-за значительного превосходства фекальной трансплантации. Анализ микробиоценоза больных показал, что после трансплантации микрофлора реципиента становится более похожей на донорскую, и характеризуется увеличением численности *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и снижением численности *Proteobacteria* [46]. При этом показано, что для трансплантации может быть использована микробиота не только от донора после колоноскопии, а и бактериальные культуры, поддерживаемые в лабораторных условиях [47].

Роль микрофлоры при синдроме раздраженного кишечника (СРК) активно изучается, а методы лечения, направленные на коррекцию

микрофлоры, включая диетическое питание, пробиотики и антибиотики, показали обнадеживающие, хотя и противоречивые, результаты [27]. Установлено, что диетическое питание улучшает состояние больных и положительно влияет на микрофлору кишечника, однако эффективность этого лечения недостаточна [8, 27]. Предполагают, что симптомы заболевания связаны с изменениями в центральной нервной системе и в непосредственном участии оси микробиота-кишечник-мозг. Микробиота может продуцировать широкий спектр нейрорактивных молекул, таких как серотонин, мелатонин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), катехоламин, гистамин и ацетилхолин [33,58,55]. Интересными являются исследования, в которых показано, что употребление пробиотических кисломолочных продуктов изменяет активность головного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии в ответ на визуальные эмоциональные раздражители [24].

Возрастает интерес к изучению связи между микрофлорой и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показано, что микробный метаболизм фосфатидилхолина в проатеросклеротический метаболит триметиламин-N-оксид (ТМАО) непосредственно может влиять на развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [32]. Исследование здоровых пациентов, употребляющих пищевой фосфатидилхолин, после предварительного лечения антибиотиками показало повышенный уровень ТМАО в плазме крови. Повышение уровня ТМАО было связано с повышенным риском сердечно-сосудистых проблем у пациентов (39). В другом исследовании та же группа показала, что здоровые добровольцы, которые придерживались вегетарианской диеты, в отличие от тех, кто не придерживается никаких диет, не имеют повышенного уровня ТМАО, и даже после введения в рацион фосфатидилхолина уровень ТМАО не повышался, что было связано с составом их фекальной микрофлоры [47]. Таким образом, существует большой интерес к исследованиям взаимоотношений микробиоты и организма человека для дальнейших разработок новых подходов для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Прошлые десятилетия стали свидетелем огромного количества исследований в области изучения связей микрофлоры кишечника с развитием ожирения, диабета и метаболического синдрома. Однако многое еще остается неизвестным о роли микробиома в прогрессии метаболических заболеваний. Недавние исследования показали значительный вклад микрофлоры кишечника в регуляцию энергетического гомеостаза и развитие метаболических расстройств, таких как метаболическая эндотоксемия, резистентность к инсулину и диабет. Установлены воспалительные биомаркеры, связанные с ожирением и диабетом, показано, что перманентное

воспаление является потенциальным фактором риска развития этих заболеваний. Нарушение баланса кишечной микрофлоры, усиление проницаемости кишечного барьера является фактором запуска системного воспаления и прогрессирования ожирения, диабета и метаболического синдрома [25, 40]. Ранние исследования показали, что у людей и у экспериментальных мышей с ожирением состав микрофлоры кишечника изменяется, увеличивается количество бактерий представителей группы *Firmicutes* и уменьшается количественное представительство *Bacteroidetes*, что, как полагают, повышает поглощение энергии из пищи и способствует развитию воспалительного процесса [10, 23, 61]. Кишечная микрофлора способствует энергетическому обмену за счет производства короткоцепочечных жирных кислот, таких как ацетат, пропионат и бутират, которые производятся путем ферментации в толстом кишечнике. Уксусная и пропионовая кислоты в основном продуцируются представители филума *Bacteroidetes*, в то время как бутират производится филумом *Firmicutes*. Короткоцепочечные жирные кислоты, как было показано, оказывают благоприятное воздействие на снижение массы тела, гомеостаз глюкозы и чувствительность клеток к инсулину. Гао и соавт. показали, что диетическая добавка – бутират – снижает резистентность к инсулину у мышей, возможно, за счет увеличения расхода энергии и активации функций митохондрий [18]. Бутират и пропионат защищали от развития индуцированного ожирения в экспериментах на мышах [17]. Пероральное введение ацетата также улучшало толерантность к глюкозе [44]. Короткоцепочечные жирные кислоты могут также выступать в качестве сигнальных молекул и активировать различные сигнальные пути [35, 67]. FFAR2 является одним из рецепторов короткоцепочечных жирных кислот [26, 72]. Мыши, лишённые рецептора FFAR2, страдают ожирением [43]. Второй рецептор короткоцепочечных жирных кислот - GPR41, называемый также FFAR3, идентичность аминокислотной последовательности с FFAR2 составляет 33%, рецептор активируется в основном пропионатом и бутиратом. Подобно FFAR2, FFAR3 способен индуцировать синтез в кишечнике гормона сытости PYY и глюкагонподобного пептида GLP-1. [20, 48]. Кишечная микрофлора играет важную роль в регуляции метаболизма желчных кислот и холестерина у человека и животных [62].

Воспалительный процесс является признаком ожирения и сахарного диабета 2 типа. Продукция провоспалительных цитокинов координируются микробиотой посредством активации паттерн-распознающих рецепторов (TLR) и запуском ключевых воспалительных каскадов посредством активации ядерного фактора NF- κ B, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [49, 60, 74]. Эти пути, как было показано, активируются ли-

пополисахаридами (LPS), которые являются основным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий, обитающих в кишечнике [52]. У тучных мышей выявляли более высокие уровни LPS, что было связано с повышенным потреблением жиров. Было также показано, что бактериальный LPS связывается с рецептором TLR 4 на макрофагах и активирует выработку провоспалительных цитокинов [30].

Становится все более очевидным, что микрофлора кишечника способствует развитию многих заболеваний человека, в том числе сахарного диабета 1 и 2 типа. Тип 1 (СД1) является аутоиммунным заболеванием, которое вызывается разрушением панкреатических бета-клеток иммунной системой. Даже если СД1 вызван генетическим дефектом, эпигенетические факторы и факторы окружающей среды, как было показано, играют важную роль в развитии этого заболевания. В последние годы были зарегистрированы более высокие показатели заболеваемости СД1, которые невозможно объяснить только участием генетических факторов, а скорее можно связать с изменениями в нашем образе жизни, питании, гигиене и широкомасштабном применении антибиотиков, которые могут непосредственно влиять на наш микробиом [36]. Wen и соавт. в своей работе использовали MyD88 нокаутных мышей и показали, что у NOD мышей (линия мышей с диабетом), лишённых MyD88 белка не развивается СД1 [45]. MyD88 является посредником для передачи сигналов от нескольких рецепторов врожденного иммунитета, таких как TLR 4, которые распознают бактериальные липополисахариды [54]. Многие другие исследования подтвердили сведения о том, что в составе микрофлоры кишечника у больных СД1 наблюдаются изменения, которые, возможно, влияют на развитие этого заболевания [11, 12, 22, 36, 50, 53, 56, 71, 72, 77, 78].

Связь между развитием сахарного диабета 2 типа (СД2) и микробиоценозом кишечника становится все более очевидной. Влияние микробиоты опосредовано через различные механизмы, которые включают изменения в секреции бутирата и инкретинов [19, 21, 48, 67]. Qin и соавт. показали, что у больных сахарным диабетом 2 типа наблюдается кишечный дисбактериоз, снижаются количественные показатели бутират-продуцирующих бактерий и увеличивается количество условно-патогенных микроорганизмов [9]. И другими исследованиями были получены аналогичные данные, подчеркивающие роль кишечной микрофлоры в регуляции важных метаболических и иммунных механизмов, таких как активность инсулина, гомеостаз глюкозы и развитие перманентного воспаления [9, 21, 42]. С другой стороны, было показано, что кишечная микрофлора влияет на выработку инсулина и ключевых сигнальных молекул, таких как GLP-1 и PYY посредством синтеза короткоцепочечных жирных кислот и рецепторов FFAR2. Короткоцепочечные жирные кислоты микробиоты снижают резистентность к инсулину и повышают функциональную активность бета-клеток поджелудочной железы [75].

Таким образом, становится все более очевидным тот факт, что кишечная микробиота организма человека оказывает многофакторное влияния на гомеостаз. Изучение функций микрофлоры пищеварительного тракта человека и состояний, приводящих к нарушению качественного и количественного состава микрофлоры, представляется крайне сложной задачей, успешное решение которой может привести к совершенно новым направлениям терапевтических и профилактических стратегий медицины, обоснованному назначению различных препаратов, оказывающих позитивное влияние не только на микробиоценоз, но и на состояние здоровья человека в целом.

Литература

1. Бельмер С.В. Роль кишечной микрофлоры в обеспечении организма фолиевой кислотой, витаминами В12 и К. / С.В. Бельмер // Вопросы современной педиатрии. - 2005. - Т. 4, № 5. - С. 74-76.
2. Воробьев А.А. Бактерии нормальной микрофлоры : биологические свойства и защитные функции / А.А. Воробьев // ЖМЭИ. - 1999. - № 6. - С. 102-105.
3. Кожевникова Е.Н. Микрофлора кишечника как орган иммунитета / Е.Н. Кожевникова, Л.И. Елешева, С.В. Николаева // Педиатрия. - 2014. - № 3. - С. 15-19.
4. Кучумова С.Ю. Физиологическое значение кишечной микрофлоры / С.Ю. Кучумова, Е.А. Полуэктова, А.А. Шептулин [и др.] // РЖГГК. - 2011. - Т. 21, № 5. - С. 17-27.
5. Ширококов В.П. Микробная экология людини: навч. посіб. / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. - К. : ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. - 411 с.
6. Янковский Д.С. Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека / Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Г.С. Димент. - К. : ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. - 160 с.
7. Янковский Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Д.С. Янковский, Г.С. Димент. - К. : ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. - 552 с.
8. Halmos E.P. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome / E.P. Halmos, V.A. Power, S.J. Shepherd [et al.] // Gastroenterology. - 2014. - Vol. 146, № 1. - P. 67-75.
9. Qin J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes / J. Qin, Y. Li, Z. Cai [et al.] // Nature. - 2012. - Vol. 490. - P. 55-60.
10. Turnbaugh P.J. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M.A. Mahowald [et al.] // Nature. - 2006. - Vol. 444. - P. 1027-1031.
11. Atkinson M.A. Does the gut microbiota have a role in type 1 diabetes? Early evidence from humans and animal models of the disease / M.A. Atkinson, A. Chervonsky // Diabetologia. - 2012. - Vol. 55. - P. 2868-2877.
12. Yang C. Bacterial Flora Changes in Conjunctiva of Rats with Streptozotocin-Induced Type I Diabetes / C. Yang, Y. Fei, Y. Qin [et al.] // PLoS One. - 2015. - Vol. 10. - P. e0133021.
13. Bassis C.M. Methods for Characterizing Microbial Communities Associated With the Human Body / C.M. Bassis, V.B. Young, T.M. Schmidt // In : D.N. Fredricks, editor. The Human Microbiota: How Microbial Communities Affect Health and Disease. - John Wiley & Sons, Inc.; Hoboken, New Jersey. - 2013. - P. 51-74.
14. Belkaid Y. Role of the microbiota in immunity and inflammation / Y. Belkaid, T.W. Hand // Cell. - 2014. - Vol. 157. - P. 121-141.
15. Fukuda S. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate / S. Fukuda, H. Toh, K. Hase [et al.] // Nature. - 2011. - Vol. 469. - P. 543-547.
16. Britton R.A. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile* / R.A. Britton, V.B. Young // Gastroenterology. - 2014. - Vol. 146, № 6. - P. 1547-1553.
17. Lin H.V. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms / H.V. Lin, A. Frassetto, E.J. Kowalik [et al.] // PLoS One. - 2012. - Vol. 7. - P. e35240.

18. Gao Z. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice / Z. Gao, J. Yin, J. Zhang [et al.] // *Diabetes*. - 2009. - Vol. 58. - P. 1509–1517.
19. Cani P.D. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease / P.D. Cani, N.M. Delzenne // *Curr. Pharm. Des.* - 2009. - Vol. 15. - P. 1546–1558.
20. Chambers E.S. Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? / E.S. Chambers, D.J. Morrison, G. Frost // *Proc. Nutr. Soc.* - 2015. - Vol. 74. - P. 328–336.
21. Cani P.D. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability / P.D. Cani, S. Possemiers, T. Van de Wiele [et al.] // *Gut*. - 2009. - Vol. 58. - P. 1091–1103.
22. Burrows M.P. Microbiota regulates type 1 diabetes through Toll-like receptors / M.P. Burrows, P. Volchkov, K.S. Kobayashi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. - 2015. - Vol. 112. - P. 9973–9977.
23. Murphy E.F. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models / E.F. Murphy, P.D. Cotter, S. Healy [et al.] // *Gut*. - 2010. - Vol. 59. - P. 1635–1642.
24. Tillisch K. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity / K. Tillisch, J. Labus, L. Kilpatrick [et al.] // *Gastroenterology*. - 2013. - Vol. 144, № 7. - P. 1394–1401.
25. Cox A.J. Obesity, inflammation, and the gut microbiota / A.J. Cox, N.P. West, A.W. Cripps // *Lancet Diabetes Endocrinol.* - 2015. - Vol. 3. - P. 207–215.
26. Kasubuchi M. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation / M. Kasubuchi, S. Hasegawa, T. Hiramatsu [et al.] // *Nutrients*. - 2015. - Vol. 7. - P. 2839–2849.
27. Halmos E.P. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment / E.P. Halmos, C.T. Christophersen, A.R. Bird [et al.] // *Gut*. - 2014. - PubMed PMID: 25016597.
28. Douglas A. *Symbiotic interaction* / A.E. Douglas. - Oxford University Press: Oxford: Y-N, Toronto, 1994. - 148 p.
29. van Nood E. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile* / E. van Nood, A. Vrieze, M. Nieuwdorp [et al.] // *The New England journal of medicine*. - 2013. - Vol. 368, № 5. - P. 407–415.
30. Rodes L. Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model / L. Rodes, A. Khan, A. Paul [et al.] // *J. Microbiol. Biotechnol.* - 2013. - Vol. 23. - P. 518–526.
31. Goodman A.L. Extensive personal human gut microbiota culture collections characterized and manipulated in gnotobiotic mice / A.L. Goodman, G. Kallstrom, J.J. Faith [et al.] // *PNAS*. - 2011. - Vol. 108. - P. 6252–6257.
32. Kassam Z. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis / Z. Kassam, C.H. Lee, Y. Yuan [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. - 2013. - Vol. 108, № 4. - P. 500–508.
33. Barrett E. Gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine / E. Barrett, R.P. Ross, P.W. O'Toole [et al.] // *Journal of applied microbiology*. - 2012. - Vol. 113. - P. 411–417.
34. Kumar R. Getting started with microbiome analysis: sample acquisition to bioinformatics. Current protocols in human genetics / R. Kumar, P. Eipers, R.B. Little [et al.] // *Editorial board. Jonathan L Haines [et al.]*. - 2014. - Vol. 82. - P. 18.
35. Nohr M.K. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes / M.K. Nohr, M.H. Pedersen, A. Gille [et al.] // *Endocrinology*. - 2013. - Vol. 154. - P. 3552–3564.
36. Gulden E. The gut microbiota and Type 1 Diabetes / E. Gulden, F.S. Wong, L. Wen // *Clin Immunol.* - 2015. - Vol. 159, № 2. - P. 143–153.
37. Wang Z. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease / Z. Wang, E. Klipfell, B.J. Bennett [et al.] // *Nature*. - 2011. - Vol. 472. - P. 57–63.
38. Chung H. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota / H. Chung, S.J. Pamp, J.A. Hill [et al.] // *Cell*. - 2012. - Vol. 149. - P. 1578–1593.
39. Al-Asmakh M. Gut microbial communities modulating brain development and function / M. Al-Asmakh, F. Anuar, F. Zadjali [et al.] // *Gut microbes*. - 2012. - Vol. 3. - P. 366–373.
40. Nagpal R. Gut microbiota in health and disease: an overview focused on metabolic inflammation / R. Nagpal, M. Kumar, A.K. Yadav [et al.] // *Pharmacol. Ther.* - 2015. - P. S0163-7258(15)00225-9.
41. Di Bella J.M. High throughput sequencing methods and analysis for microbiome research / J.M. Di Bella, Y. Bao, G.B. Gloor [et al.] // *Journal of microbiological methods*. - 2013. - Vol. 95, № 3. - P. 401–414.
42. Tanti J.F. Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance / J.F. Tanti, F. Ceppo, J. Jager [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. - 2012. - Vol. 3. - P. 181.
43. Bjursell M. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet / M. Bjursell, T. Admyre, M. Goransson [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2011. - Vol. 300. - P. E211–220.
44. Yamashita H. Improvement of obesity and glucose tolerance by acetate in Type 2 diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats / H. Yamashita, K. Fujisawa, E. Ito [et al.] // *Biosci Biotechnol. Biochem.* - 2007. - Vol. 71. - P. 1236–1243.
45. Wen L. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes / L. Wen, R.E. Ley, P.Y. Volchkov [et al.] // *Nature*. - 2008. - Vol. 455. - P. 1109–1113.
46. Tang W.H. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk / W.H. Tang, Z. Wang, B.S. Levison [et al.] // *The New England journal of medicine*. - 2013. - Vol. 368, № 17. - P. 1575–1584.
47. Koeth R.A. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis / R.A. Koeth, Z. Wang, B.S. Levison [et al.] // *Nature medicine*. - 2013. - Vol. 19, № 5. - P. 576–585.
48. Kaji I. Short-chain fatty acid receptor and its contribution to glucagon-like peptide-1 release / I. Kaji, S. Karaki, A. Kuwahara // *Digestion*. - 2014. - Vol. 89. - P. 31–36.
49. Karagiannides I. Obesity, innate immunity and gut inflammation / I. Karagiannides, C. Pothoulakis // *Curr. Opin. Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 23. - P. 661–666.
50. King C. The incidence of type-1 diabetes in NOD mice is modulated by restricted flora not germ-free conditions / C. King, N. Sarvetnick // *PLoS One*. - 2011. - Vol. 6. - P. e17049.
51. Kostic A.D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead / A.D. Kostic, R.J. Xavier, D. Gevers // *Gastroenterology*. - 2014. - Vol. 146, № 6. - P. 1489–1499.
52. Creely S.J. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes / S.J. Creely, P.G. McTernan, C.M. Kusminski [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2007. - Vol. 292. - P. E740–747.
53. Marietta E.V. Low incidence of spontaneous type 1 diabetes in non-obese diabetic mice raised on gluten-free diets is associated with changes in the intestinal microbiome / E.V. Marietta, A.M. Gomez, C. Yeoman [et al.] // *PLoS One*. - 2013. - Vol. 8. - P. e78687.
54. Lucas K. Role of the Toll Like receptor (TLR) radical cycle in chronic inflammation: possible treatments targeting the TLR4 pathway / K. Lucas, M. Maes // *Mol. Neurobiol.* - 2013. - Vol. 48. - P. 190–204.
55. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics / M. Lyte // *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. - 2011. - Vol. 33. - P. 574–581.
56. Mathis D. The influence of the microbiota on type-1 diabetes : on the threshold of a leap forward in our understanding / D. Mathis, C. Benoist // *Immunol. Rev.* - 2012. - Vol. 245. - P. 239–249.
57. Mazmanian S.K. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease / S.K. Mazmanian, J.L. Round, D.L. Kasper // *Nature*. - 2008. - Vol. 453. - P. 620–625.
58. Forsythe P. Mood and gut feelings / P. Forsythe, N. Sudo, T. Dinan [et al.] // *Brain, behavior, and immunity*. - 2010. - Vol. 24. - P. 9–16.
59. Morgan X.C. Metagenomic analytic techniques for studying the intestinal microbiome / X.C. Morgan, C. Huttenhower // *Gastroenterology*. - 2014. - Vol. 146, № 6. - P. 1437–1448.
60. Kim S.J. Obesity activates toll-like receptor-mediated proinflammatory signaling cascades in the adipose tissue of mice. / S.J. Kim, Y. Choi, Y.H. Choi [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* - 2012. - Vol. 23. - P. 113–122.
61. Ley R.E. Obesity alters gut microbial ecology / R.E. Ley, F. Backhed, P. Turnbaugh [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. - 2005. - Vol. 102. - P. 11070–11075.
62. Conterno L. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? / L. Conterno, F. Fava, R. Viola [et al.] // *Genes Nutr.* - 2011. - Vol. 60. - P. 241–260.
63. Haberman Y. Pediatric Crohn disease patients exhibit specific ileal transcriptome and microbiome signature / Y. Haberman, T.L. Tickle, P.J. Dexheimer [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. - 2014. - Vol. 124, № 8. - P. 3617–3633.
64. Seekatz A.M. Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation / A.M. Seekatz, J. Aas, C.E. Gessert [et al.] // *mBio*. - 2014. - Vol. 5 (3). - P. e00893–00914.
65. Robinson C.J. From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities / C.J. Robinson, B.J. Bohannon, V.B. Young // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* - 2010. - Vol. 74, № 3. - P. 453–476.

66. Round J.L. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease / J.L. Round, S.K. Mazmanian // *Nature reviews Immunology*. - 2009. - Vol. 9. - P. 313–323.
67. Tolhurst G. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2 / G. Tolhurst, H. Heffron, Y.S. Lam [et al.] // *Diabetes*. - 2012. - Vol. 61. - P. 364–371.
68. Petrof E.O. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection / E.O. Petrof, G.B. Gloor, S.J. Vanner [et al.] // 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome*. - 2013. - Vol. 1, № 1. - P. 3-7.
69. Bercik P. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice / P. Bercik, E. Denou, J. Collins [et al.] // *Gastroenterology*. - 2011. - Vol. 141. - P. 599–609.
70. Smith P.M. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis / P.M. Smith, M.R. Howitt, N. Panikov [et al.] // *Science*. New York, NY. - 2013. - Vol. 341. - P. 569–573.
71. Hara N. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes / N. Hara, A.K. Alkanani D. Ir [et al.] // *ClinImmunol*. - 2013. - Vol. 146. - P. 112–119.
72. Kimura I. The SCFA receptor GPR43 and energy metabolism / I. Kimura, D. Inoue, K. Hirano [et al.] // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. - 2014. - Vol. 5. - P. 85.
73. Gevers D. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease / D. Gevers, S. Kugathasan, L.A. Denson [et al.] // *Cell host & microbe*. - 2014. - Vol. 15, № 3. - P. 382–392.
74. Ye D. Toll-like receptor-4 mediates obesity-induced non-alcoholic steatohepatitis through activation of X-box binding protein-1 in mice / D. Ye, F.Y. Li, K.S. Lam [et al.] // *Gut*. - 2012. - Vol. 61. - P. 1058–1067.
75. Atarashi K. T_{reg} induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota / K. Atarashi, T. Tanoue, K. Oshima [et al.] // *Nature*. - 2013. - Vol. 500. - P. 232–236.
76. Vaarala O. Human intestinal microbiota and type 1 diabetes / O. Vaarala // *Curr. Diab. Rep.* - 2013. - Vol. 13. - P. 601–607.
77. Vaarala O. The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity / O. Vaarala, M.A. Atkinson, J. Neu // *Diabetes*. - 2008. - Vol. 57. - P. 2555–2562.
78. Vaarala O. The gut as a regulator of early inflammation in type 1 diabetes / O. Vaarala // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* - 2011. - Vol. 18. - P. 241–247.

Реферат

ФУНКЦІЇ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ ОРГАНІЗМУ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Моложава О.С., Івахнюк Т.В., Макаренко О.М., Брозь Р.В.

Ключові слова: мікробіом, функції мікрофлори кишківника.

В огляді приводяться дані експериментальних досліджень щодо фізіологічних функцій мікрофлори кишківника в нормі та при різних патологіях. Взаємовідношення мікробіома з організмом достатньо складні, і реалізуються на метаболічному, регуляторному, внутрішньоклітинному і генетичному рівнях. Особливо актуальним є дослідження ролі мікробіома людини в етіопатогенезі різних захворювань - синдрому подразненого кишківника, неспецифічного виразкового коліту, цукрового діабету 1 і 2 типу, ожиріння, серцево-судинних, аутоімунних та алергічних хвороб, а також захворювань центральної нервової системи.

Summary

PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF INTESTINAL MICROFLORA IN NORMAL AND PATHOLOGICAL VARIANTS

Molozhavaya O.S., Ivahnjuk T.V., Makarenko A.N., Broz R.V.

Key words: microbiome, functions of intestinal microflora.

This review presents experimental researches on human physiological functions of intestinal microflora in normal and pathological variants. The relationship between intestinal biota and the whole body is quite complex and being implemented in the metabolic, regulatory, intracellular and genetic level. The study of the role of human microbiome in the etiopathogenesis of a wide variety of human diseases including irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, diabetes 1 and type 2, obesity, cardiovascular, autoimmune, allergic diseases and diseases of the central nervous system is one of the urgent and promising approaches.