

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть III. Липидный профиль, углеводный обмен и микробиота кишечника

Ткачева О. Н., Каштанова Д. А., Бойцов С. А.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Одними из чрезвычайно распространенных модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска являются нарушения углеводного и липидного обмена. За последние годы были обнаружены новые механизмы их развития. В представленной обзорной статье освещены современные представления о взаимосвязи состояния микробиоты кишечника с нарушениями углеводного и липидного обмена. Приведены сведения о влиянии пробиотиков на углеводный и липидный обмен. Представлены результаты исследований последнего десятилетия.

Ключевые слова: микробиота кишечника, углеводный обмен, липидный профиль, пробиотики, липополисахарид.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 83–86
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-83-86>

Поступила 22/06-2015

Принята к публикации 03/08-2015

Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part III. Lipid profile, carbohydrate metabolism and gut microbiota

Tkacheva O. N., Kashtanova D. A., Boytsov S. A.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Of the main significantly prevalent modifiable risk factors of cardiovascular risk are carbohydrate and lipid metabolism disorders. Recent years have shown some findings of the mechanisms. The current review highlights contemporary understanding of the link of gut microbiota with carbohydrate and lipid metabolism disorders. The data provided on the influence of probiotics on carbohydrate and lipid

metabolism. The data of last decade is covered.

Key words: gut microbiota, carbohydrate metabolism, lipid profile, probiotics, lipopolysaccharide.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 83–86
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-83-86>

Информация о предыдущей публикации:

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть I. Микробиота кишечника, возраст и пол

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 92–95

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-92-95>

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть II. Микробиота кишечника и ожирение

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 83–86

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-83-86>

КЛЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МК — микробиота кишечника, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ЭКБС — эндо-каннабиноидная система, SAA — serum amyloid A, сывороточный амилоидный белок А, TLR4 — Toll-like receptors 4, Toll-подобные рецепторы 4 типа.

Введение

Одними из ключевых модифицируемых факторов риска в патогенезе развития сердечно-сосудистых заболеваний являются нарушения липидного и углеводного обмена. Эти нарушения тесно ассоциированы с состоянием микробиоты кишечника (МК), что было подтверждено иссле-

дованиями последних лет. Оказалось, что МК может оказывать влияние на хроническое вялотекущее воспаление, являющееся связующим звеном в развитии метаболических нарушений, сахарного диабета 2 типа (СД-2), ишемической болезни сердца и других патологий. Предметом современных исследований все чаще становятся пре- и про-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 393-91-88

e-mail: dr.kashtanova@gmail.com

[Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, заместитель директора по научной и лечебной работе, Каштанова Д. А. — аспирант отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

биотики и их влияние на организм человека. Было подтверждено положительное воздействие их на углеводный и липидный обмены; активно ведутся разработки и поиски наиболее “благоприятных” штаммов.

Липидный профиль и МК

При исследовании состава МК в зависимости от липидного профиля результаты исследований различаются. Результаты, полученные *in vivo*, показали, что изменения уровней липидов крови связаны с составом МК. В исследовании [1] при кормлении мышей пищей, насыщенной жирами, разнообразие микрофлоры сильно снижалось, снижалось также содержание бактерий филума *Bacteroidetes*, а филума *Firmicutes* — увеличивалось, что было ассоциировано с повышением уровней липопротеинов низкой плотности (ЛНП), холестерина, триглицеридов и снижением липопротеинов высокой плотности (ЛВП). После введения в рацион *Lactobacillus rhamnosus* уровни бактерий *Bacteroidetes* и *Firmicutes* восстанавливались. Наблюдалась прямая зависимость между уровнем *Ruminococcus* класса *Clostridium cluster XIVa* и триглицеридами крови, что нашло подтверждение в других исследованиях [2], а также бактерий *Dorea* и общим холестерином и ЛНП, *Enterococcus* и ЛВП. А *Butyrivibrio*, как выяснилось, находится в обратной корреляционной связи с ЛВП и общим холестерином. На мышях было показано также, что добавление в корм пробиотиков, содержащих лактобактерии, продуцирующие экзополисахарид, улучшают липидный метаболизм, снижают до 50% общий холестерин и улучшают состояние МК [3].

Проведенные на людях исследования по выявлению взаимного влияния липидного профиля и состояния МК немногочисленные, отдельные работы показывают взаимосвязь состава МК с уровнем липопротеинов, например, по данным работы на китайской популяции, концентрация *Bifidobacterium longum* прямо коррелирует с уровнем ЛВП [4].

Пробиотики и липидный спектр

Существует ряд исследований с участием людей, посвященных действию пробиотиков на липидный профиль. В целом, большинство из них свидетельствуют о положительном влиянии пробиотиков на липидный спектр. Например, при потреблении йогурта, содержащего *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium longum* в течение 21 нед. отмечено повышение уровня ЛВП [5]. Исследование, проведенное на пациентах в 2014г, показало, что использование популярного американского пробиотика, включающего бактерии восьми родов — *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* — вызывает

повышение содержания в МК лакто-, бифидобактерий и ассоциировано со снижением уровней общего холестерина, триглицеридов, ЛНП, и повышением ЛВП [6].

С другой стороны, опубликованы несколько исследований, не подтвердивших положительное влияние пробиотиков. В некоторых исследованиях не было отмечено влияние на холестерин *Lactobacillus rhamnosus* или *Lactobacillus fermentum* и *Lactobacillus acidophilus* [7, 8]. Возможно, такие разные наблюдения связаны со штаммами пробиотиков, дозой или длительностью применения. Было обнаружено, что снижение уровня холестерина возможно при использовании пробиотиков, содержащих ген гидролазы желчных кислот (BSH — bile salt hydrolase gene). Пробиотики, не содержащие этих генов, не оказывают влияния на липидный профиль [9, 10]. Есть предположение, что некоторые пробиотики снижают всасывание холестерина в кишечнике [11]. Вероятно, дислипидемия можно в некоторой степени корректировать путем воздействия на МК; для внедрения таких методов в реальную практику необходимо проведение более масштабных работ, а также определение конкретных штаммов бактерий для воздействия на липидный спектр.

МК и превращение ЛВП из антиатерогенных в проатерогенные

Состояние МК не только ассоциировано с липидограммой крови, но также может влиять на ЛВП и превращать их в проатерогенные через индукцию неспецифического воспаления. Одним из механизмов может быть повышение в крови сывороточного амилоидного белка (SAA). SAA — медиатор воспаления. Синтез его приводит к снижению в крови содержания холестерина ЛВП и апо-липопротеинов А-1. При связывании SAA с ЛВП увеличивается захват холестерина из ЛВП макрофагами, таким образом, взаимодействие ЛВП с SAA приводит к утрате антиатерогенных свойств и превращению в проатерогенные [12, 13]. Аналогично другим маркерам воспаления, синтез SAA связан с состоянием МК. Показано на мышях, что экспрессия SAA существенно выше в жировой ткани и толстой кишке у диких мышей в сравнении со стерильными особями. Выявлено, что SAA частично регулируется через сигнальные пути Toll-подобных рецепторов 4 типа (TLR4), лигандами которых является липополисахарид грамотрицательных бактерий, пептидогликан, липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий и другие компоненты бактерий. Клеточными источниками SAA служат эпителиальные клетки и макрофаги толстой кишки. Эпителиальная экспрессия SAA может быть ответом на связывание липополисахарида грамотрицательных бактерий и других компонентов бактериальных клеток с TLR [14].

Метаболизм глюкозы и МК

Несмотря на стремительный рост исследований и находки новых звеньев патогенеза нарушенного углеводного обмена, такие патологии, как СД, предиабет, инсулинорезистентность остаются одними из самых часто встречающихся; распространенность их ежегодно растет. Известно, что углеводный обмен также связан с состоянием МК. Одни из более обширных исследований, посвященных связи СД-2 и МК, были выполнены в Китае [15] и Швеции [16]. В обоих исследованиях было показано снижение у пациентов с СД-2 бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii*. В более ранних работах обсуждалось повышение соотношения больших филумов *Firmicutes/Bacteroidetes* [17, 18], однако ни в Китае, ни в Швеции эти данные не были подтверждены; в этих масштабных исследованиях не подтвердилась взаимосвязь снижения разнообразия МК с развитием СД-2. В исследовании, проведенном в Китае, было показано увеличение представленности *Escherichia coli* (филум *Proteobacteria*) при наличии СД-2; эта взаимосвязь подтверждалась в исследовании Larsen N, et al.

Отдельную роль во взаимосвязи МК кишечника и нарушений углеводного обмена играет хроническое неспецифическое воспаление. Известно, что МК может как индуцировать, так и подавлять вялотекущее воспаление. Одним из наиболее известных и изученных механизмов индукции воспаления МК является эндотоксемия. Специфические к бактериальным компонентам TLR4 находятся в большом количестве в жировой ткани, на мембране моноцитов, макрофагов, миелоидных, эндотелиальных, тучных клеток, клеток эпителия кишечника, в связи с чем компоненты бактерий могут влиять на различные органы и ткани. Сигнал, передающийся в клетку через TLR4, индуцирует синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкинов, фактора некроза опухоли α и др. Все это способствует развитию воспаления, стеатоза, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и нарушению метаболизма глюкозы [20].

Среди прочих метаболитов, продуцируемых бактериями, особенный интерес вызывают КЦЖК, которые продуцируются бактериями из полисахаридов и других макронутриентов. Они модулируют действие некоторых гормонов, циркулирующих в крови и участвующих в метаболизме глюкозы, таких как глюкагон-подобный пептид или грелин. КЦЖК, связываясь с сопряженными с G-белками рецепторами (GPCRs, G-protein-coupled receptors) могут подавлять хроническое неспецифическое воспаление [21, 22]. К сожалению, сами механизмы влияния мало изучены, однако существуют некоторые исследования, доказывающие активацию

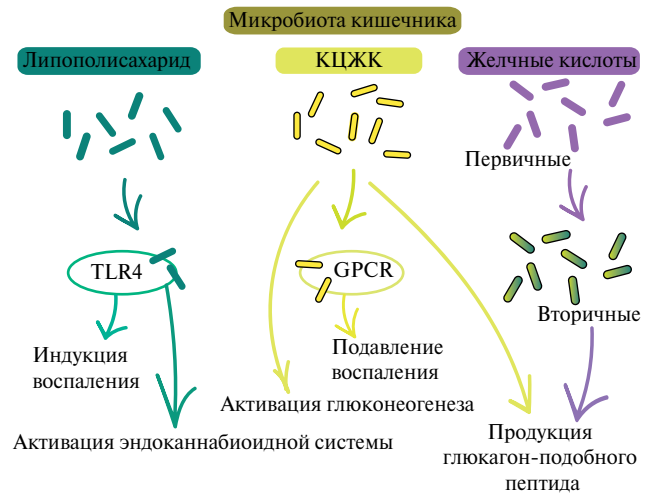


Рис. 1 Микробиота и метаболизм глюкозы.

КЦЖК глюконеогенеза в кишечнике цАМФ-зависимым путем [23].

Предполагают, что в процессы регуляции углеводного обмена могут быть вовлечены желчные кислоты. Первичные желчные кислоты синтезируются в печени и в составе желчи поступают в кишечник, часть из них трансформируются во вторичные желчные кислоты. Вторичные желчные кислоты активируют секрецию глюкагон-подобного пептида L-клетками кишечника [24].

Взаимодействие слизистого слоя кишечника и МК связано с метаболическими нарушениями. Нарушение состава МК сопровождается повреждением белков "tight-junction" — белков плотных контактов (зонулина и окклюдина), влияющих на эффективность барьерной функции кишечного эпителия. Устранение изменений микробиоты кишечника после применения антибиотиков или пробиотиков ведет к улучшению целостности кишечного барьера, уменьшению метаболической эндотоксемии и инсулинорезистентности [25, 26]. Было показано, что количество *Akkermansia muciniphila*, муцин-расщепляющей бактерии, отрицательно коррелирует с массой тела, развитием ожирения и СД-2. Ежедневное потребление пробиотика, содержащего *Akkermansia muciniphila* в течение 4 нед. у мышей с ожирением приводило к восстановлению слизистого слоя, снижению веса, уменьшению эндотоксемии и улучшению метаболизма глюкозы [27].

Еще одним фактором, связывающим изменение состава микробиоты кишечника, повышение проницаемости эпителия кишечника и эндотоксемию считают изменение активности эндоканнабиноидной системы (ЭКБС) — физиологической системы, которая играет ключевую роль в метаболизме липидов, глюкозы, и жировой ткани. ЭКБС — система восстановления после стресса, большую часть времени она неактивна. ЭКБС временно активируется для того, чтобы восстановить, вернуть в исход-

ное состояние гомеостаз организма, участвует в регуляции эндокринной системы, артериального давления, стимулирует аппетит. Чрезмерная ее активация ведет к нарушению толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, дислипидемии [28], а также к снижению синтеза белков “tight-junction” [29, 30]. Было обнаружено, что липополисахарид грамотрицательных бактерий может активировать ЭКБС путем повышения экспрессии каннабиоидных рецепторов I типа (CB1-R, cannabinoid receptor type 1) и образования липидов самой ЭКБС [25, 26, 29]. Таким образом, МК и метаболизм глюкозы связаны посредством различных механизмов (рисун-

ок 1), и, вероятно, многие еще остаются неизвестными.

Заключение

В регуляцию метаболизма глюкозы и липидов вовлечена МК. В последние годы эта тема активно изучается, выявляются все новые механизмы и взаимосвязи. Появляются все более доступные методы определения не только видового состава МК, но и метаболитов микробов, т.е. определения функционального ее состояния. Вероятно, воздействие на МК может стать новым подходом в коррекции различных метаболических нарушений.

Литература

- Chen D, Yang Z, Chen X, et al., The effect of *Lactobacillus rhamnosus* strain 1301 on the intestinal microbiota of a hyperlipidemic rat model. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 386.
- Lahti L, Salonen A, Kekkonen RA, et al. Associations between the human intestinal microbiota, *Lactobacillus rhamnosus* GG and serum lipids indicated by integrated analysis of high-throughput profiling data. *Peer J* 2013; 1: e32.
- London LE, Kumar AH, Wall R, et al. Exopolysaccharide-producing probiotic *Lactobacilli* reduce serum cholesterol and modify enteric microbiota in ApoE-deficient mice. *J Nutr* 2014; 144(12): 1956-62.
- Su B, Liu H, Li J, et al. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes* 2014. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1753-0407.12232/full>
- Kiessling G, Schneider J, Jahreis G Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(9): 843-9.
- Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, et al. Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2014/348959/ref/>.
- Hatakka K, Mutanen M, Holma R, et al. *Lactobacillus rhamnosus* LC705 together with *Propionibacterium freudenreichii* ssp *shermanii* JS administered in capsules is ineffective in lowering serum lipids. *J Am Coll Nutr* 2008; 27(4): 441-7.
- Lewis SJ, Burmeister S. A double-blind placebo-controlled study of the effects of *Lactobacillus acidophilus* on plasma lipids. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(6): 776-80.
- Kumar R, Rajkumar H, Kumar M, et al. Molecular cloning, characterization and heterologous expression of bile salt hydrolase (Bsh) from *Lactobacillus fermentum* NCD0394. *Mol Biol Rep* 2013; 40(8): 5057-66.
- Kumar M, Nagpal R, Kumar R, et al. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2012/902917/>.
- Kumar M, Rakesh S, Nagpal R, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and Aloe vera gel improve lipid profiles in hypercholesterolemic rats. *Nutrition* 2013; 29(3): 574-9.
- Tsun JG, Shiu SW, Wong Y, et al. Impact of serum amyloid A on cellular cholesterol efflux to serum in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2013; 231(2): 405-10.
- Sarkisova IA, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Rheumatoid arthritis as the main etiological factor of amyloidosis. *Klinicheskaja gerontologija* 2009; 15 (2): 14-20. Russian (Саркисова И. А., Рамеев В. В., Козловская Л. В. Ревматоидный артрит как основная причина развития АА-амилоидоза. *Клиническая геронтология* 2009; 15 (2): 14-20).
- Reigstad CS, Lunden GO, Felin J, et al. Regulation of serum amyloid A3 (SAA3) in mouse colonic epithelium and adipose tissue by the intestinal microbiota. *PLoS One* 2009; 4(6): e5842.
- Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490(7418): 55-60.
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498(7452): 99-103.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444(7122): 1022-3.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444(7122): 1027-31.
- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5(2): e9085.
- Fitzgerald KA, Rowe DC, Golenbock DT. Endotoxin recognition and signal transduction by the TLR4/MD2-complex. *Microbes Infect* 2004; 6(15): 1361-7.
- Tarini J, Wolever TM. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010; 35(1): 9-16.
- Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61(2): 364-71.
- De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 2014; 156(1-2): 84-96.
- Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10(3): 167-77.
- Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2374-83.
- Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol* 2010; 6: 392.
- Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(22): 9066-71.
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(9): 771-84.
- Muccioli GG. Endocannabinoid biosynthesis and inactivation, from simple to complex. *Drug Discov Today* 2010; 15(11-12): 474-83.
- Geurts L, Lazarevic V, Derrien M, et al. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue. *Front Microbiol* 2011; 2: 149.