

При метаболических нарушениях также представляется целесообразным использование комбинации состава из ЭФЛ, L-карнитина и витамина Е для коррекции и предотвращения прогрессирования цитолитических процессов и снижения оксидативного стресса, в том числе для восстановления обмена жиров в печени при МС.

Литература

1. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S et al. Obesity-Associated Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 11 (1): 7-4.
2. Loos RJJ, Savage DB. Inherited susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2009; 52: 1000-2.
3. Цуканов В, Тонких Ю, Каспаров Э. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска). *Врач*. 2010; 9.
4. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol* 2009; 8 (1): 4-8.
5. Драткина О, Смирин В, Ивашкин В. Сахарный диабет как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени. *Врач*. 2010; 7: 7.
6. Targher G, Bertolini L, Pandolfi R et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1212-8.
7. Mali H, Geros G. Molecular mechanisms of lipotoxicity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 360-9.
8. Targher G, Day PD, Bonora EN. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Engl J Med* 2010; 363: 1341-50.
9. Вялов С.С. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома: жировая печень и атеросклероз. *Cons. Med. Кардиология* (Прил.). 2012; 14 (5): 41-5.
10. Ong JP, Elariny H, Collantes R et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005; 15 (3): 310-5.
11. Parsons CJ, Takasbima M, Rippe RA. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 (1): 79-84.
12. Wang H, Liu J. Descriptive study of possible link between cardioankle vascular index and homocysteine in vascular-related diseases. *BMJ Open* 2013; 3 (3).
13. Mouralidarane A, Lin C, Suleyman N et al. Practical management of the increasing burden of non-alcoholic fatty liver disease. *Frontline Gastroenterol* 2010; 1: 149-55.
14. Cbalasani N, Younossi Z. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by AGA, AASLD, ACG. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-609.
15. Стандарт медицинской помощи больным хроническим активным гепатитом, неклассифицированным в других рубриках. Приказ Минздрава России №123, 2006.

16. Маев ИВ, Дичева ДТ, Лебедева ЕГ, Зайцева ЕВ. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита. *Cons. Med. Гастроэнтерология* (Прил.). 2011; 1: 34-7.
17. Ильченко ЛЮ. Применение эссенциальных фосфолипидов при лечении хронических гепатитов различной этиологии. *Cons. Med. Гастроэнтерология* (Прил.). 2008; 2: 18-22.
18. Gundermann KJ, Kuenker A et al. Activity of essential phospholipids (EPL) form soybean in liver disease. *Pharmacol Report* 2011; 63: 643-59.
19. Chen SH, He F, Zbou HL et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *J Dig Dis* 2011; 12: 125-30.
20. Шульпекова Ю.О. Таргетная терапия заболеваний печени. *Справ. поликлин. врача*. 2009; 5.
21. Вялов С.С. Влияние комплексной терапии фосфолипидами и метионином на липидный спектр при стеатогепатозе. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 5: 82.
22. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (3): 262-5.
23. Bugianesi E, Marchesini G. Adiponectin isoforms, insulin resistance and liver histology in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43 (1): 73-7.
24. Ratzui V, Zelber-Sagi S. Pharmacologic therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009; 13 (4): 667-88.
25. Yin D, Kong L. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Qilu* 2000; 15: 277-8.
26. Вялов С.С. Стеатогепатиты и НАЖБП: тактика лечения на поликлиническом этапе. *Cons. Med. Гастроэнтерология* (Прил.). 2012; 1: 100-5.
27. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305 (16): 1659-68.
28. Вялов С.С. Комбинированная терапия НАЖБП: суммация гепатопротективного эффекта. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 5: 83.
29. Вялов С.С. Изменение спектра иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени. *Кардиосоматика*. 2011; 2 (3): 67-73.
30. Суслина ЗА, Федорова ТН, Максимова МЮ, Ким ЕК. Антиоксидантное действие милдроната и L-карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2003; 3: 32-5.
31. Радченко ВГ, Селиверстов ПВ. Опыт применения биологически активной добавки к пище «Гепатагид Актив» у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Научно-исследовательская статья (отчет)*. СПб, 2014.

Новое понимание роли микробиоты в патогенезе метаболического синдрома

Л.Б.Лазебник, Ю.В.Конев

Кафедра терапии, гериатрии и профилактики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Смерть человека начинается с его кишки.
Гиппократ

Новое понимание роли кишечной микробиоты, формируемое в последнее время, в осуществлении регуляции иммунной системы может сыграть ключевую роль в решении некоторых из наиболее серьезных проблем со здоровьем, с которыми сталкиваются люди во всем современном мире. Аутоиммунные болезни, проявления клинической депрессии, преждевременного старения и, конечно же, ожирение в действительности могут быть связаны с иммунной дисфункцией, которая очень часто начинается с несостоятельности кишечной микрофлоры человека. На интенсивность данного процесса оказывают влияние как состояние микробиоценозов (плотность микробных популяций, скорость их размножения), так и уровень естественной резистентности организма хозяина, а также до-

полнительные факторы, влияющие на микробные сообщества (прежде всего антимикробная и иммуномодулирующая терапия) [1, 2].

Функции микробиоты

Микрофлора кишечника защищает человека от колонизации экзогенными патогенными микроорганизмами и подавляет рост уже имеющихся в кишечнике патогенных микроорганизмов за счет конкуренции за питательные вещества и участки связывания, а также выработку определенных ингибирующих рост патогенов субстанций. Кроме того, бактерии участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов.

Одна из основных функций микробиоты – иммунотропная, заключающаяся в стимуляции синтеза имму-

ноглобулинов (Ig), потенцировании механизмов неспецифической резистентности, системного и местного иммунитета, пропердина, комплемента, лизоцима, а также в стимуляции созревания системы фагоцитирующих мононуклеаров и лимфоидного аппарата кишечника.

Микробиота активирует не только местный иммунитет кишечника, но и иммунную систему всего организма, что подтверждается в опытах на безмикробных животных.

Основные направления деятельности индигенной (нормальной) микрофлоры в обеспечении нормального иммунного ответа: изменение иммуногенности чужеродных белков путем протеолиза; снижение секреции медиаторов воспаления в кишечнике; снижение интестинальной проницаемости; направление антигена к пейеровым бляшкам. Эти же эффекты реализуются пробиотическими препаратами.

В кишечнике бактерии являются важнейшей составной частью биоценоза: гликокаликс – слизь – IgA – нормофлора.

Биопленка покрывает слизистую кишечника изнутри, занимает все выпуклости, образуемые энтероцитами, и защищает слизистую оболочку от дегидратации, физической и химической агрессии, а также от атак микроорганизмов, бактериальных токсинов, паразитов.

На фоне снижения содержания бифидо- и лактобактерий повышаются проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи и дефицит секреторного IgA. В свою очередь дефицит секреторного IgA может приводить к развитию заболеваний кишечника и к частым синубронхиальным инфекциям, а в конечном итоге – к предрасположенности к атопии и прогрессированию аутоиммунного компонента заболеваний.

В проведенном японскими исследователями исследовании, опубликованном в издании «Nature» от 26 июня 2013 г., была показана четкая корреляция между определенным типом кишечных бактерий, ожирением и раком печени на модели мышей. Метаболит, производимый кишечными бактериями, повышает уровень дезоксихолевой кислоты, что приводит к повреждению ДНК [3].

Кишечная микробиота худых и полных имеет значительные отличия по составу, что было продемонстрировано как в экспериментах на животных, так и в клинических наблюдениях за людьми.

Когортное исследование пар близнецов, проведенное в США, показало, что филогенетический состав микрофлоры кишечника и экспрессия микробных генов, вовлеченных в разные метаболические процессы, отличаются у стройных и страдающих ожирением пар [4].

Микробиота слепой кишки мышей с ожирением, изученная с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) по последовательности генов 16S рРНК, отличалась от особей с нормальной массой тела, несмотря на одинаковое питание. У ожиревших мышей было на 50% снижено количество *Bacteroidetes* при соответственно более высоком количестве *Firmicutes*. При этом количество отдельных представителей данных классов внутри групп животных существенно не отличалось [5].

Серийный мониторинг состояния фекальной микробиоты у 12 пациентов с ожирением на фоне диетической программы, направленной на похудение, был проведен в течение года R.Ley и соавт. [6]. Диета предусматривала снижение содержания полисахаридов и мукополисахаридов. *Bifidobacterium longum* обладает в основном негативной регуляцией: 62 из 83 ее регуляторов транскрипции репрессивны.

Таким образом, в последние годы доказано: развитие ожирения связано с изменением кишечного биоцено-

за, что подтверждено результатами молекулярно-генетических исследований. Эксперименты по колонизации животных-гнотобионтов позволили раскрыть некоторые механизмы, в результате которых становится очевидным, что кишечная микробиота может способствовать развитию ожирения и участвует в инициации большинства неинфекционных и инфекционных заболеваний. Доказано участие микробиоты в энергетическом обмене и переваривании полисахаридов, активации ряда ферментов, способствующих липогенезу и отложению жира в адипоцитах, регуляции уровня гастроинтестинальных гормонов и лептина. Кроме этого, ожирение сопровождается хроническим воспалением слабой степени, которое обусловлено повышенной проницаемостью кишечного барьера и активацией отдельными компонентами микробных клеток и их метаболитами иммунной системы. Инсулинорезистентность (ИР) и метаболический синдром (МС) тесно связаны с этим механизмом. Ранние этапы становления кишечной микробиоты имеют значение в профилактике ожирения, поскольку способствуют формированию иммунологической толерантности, которая прежде всего обусловлена бифидобактериями младенческих штаммов. Понимание этих механизмов открывают перспективы для ранней профилактики ожирения.

Известно, что с самого рождения наша кишечная микрофлора представляет собой сугубо личную структуру – например, такую как дактилоскопический отпечаток.

Сам процесс становления и развития нормальной микрофлоры в раннем возрасте может устоять в профилактике ожирения. Первичная колонизация желудочно-кишечного тракта новорожденного происходит при прохождении через родовые пути матери. После рождения ребенок подвергается воздействию множества микробов окружающей среды, получаемых из внешней среды, – в том числе, например, с женским молоком. Поэтому в первые дни в кишечнике новорожденных доминируют аэробные протеобактерии. Данные свидетельствуют, что у этих микроорганизмов имеется провоспалительный потенциал – колонизация ими сопровождается развитием слабого воспаления в кишечнике ребенка. Под влиянием грудного вскармливания и содержащихся в молоке микробов, прежде всего бифидобактерий младенческих штаммов, уже к 5–10-му дню доминирующими представителями кишечной микробиоты новорожденного становятся бифидобактерии. Они составляют от 60 до 91% микробиоты детей на грудном вскармливании и около 50% – на искусственном [7]. Их уникальные свойства способствуют формированию иммунологической толерантности, снижению активности воспаления, укреплению кишечного защитного барьера. В отличие от детей на грудном вскармливании кишечная микробиота детей на искусственном вскармливании более вариабельна, у них более длительно персистируют энтеробактерии и энтерококки. После введения прикорма состав кишечной микробиоты постепенно приобретает черты микробиоценоза взрослого типа. Возрастает количество облигатных анаэробов, в частности бактериоидов.

Симбиотные взаимоотношения бифидобактерий и бактериоидов позволяют взаимовыгодно сосуществовать бактериям основных классов без образования избыточной энергии, в то же время сохраняя необходимый толерогенный потенциал, свойственный бифидобактериям. Это предотвращает развитие и поддержание хронического воспаления и эндотоксемии, играющих важную роль в развитии ИР и МС. Недостаток бифидобактерий, сложившийся на самых ранних этапах формирования кишечной микробиоты, может оказы-

вать влияние на метаболические и иммунологические процессы, способствуя формированию ожирения.

Ранее мы уже показали, насколько отличается кишечная флора у тучных и худых людей.

Недавнее исследование A.Schwartz и соавт. [8] микробиоты 98 человек по данным ПЦР в реальном времени выявило скорее тенденцию к увеличению *Bacteroidetes* у людей с избыточной массой тела и снижение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* с 3,3 у стройных против 1,2 у тучных. При этом отмечено снижение метанопродукторов (*Methanobrevibacter*) с 8,0 до 6,2 и бифидобактерий (с 8,7 до 8,3).

Это означает, что значение отдельных штаммов не столь велико – основную роль играет бактериальный симбиоз.

Конечным результатом измененных биоценозов при избыточной массе тела и ожирении становится увеличение извлечения энергии из пищи. Это исследование показало, что общий уровень короткоцепочечных жирных кислот возрастает с 84,6 ммоль/л в норме до 103,9 ммоль/л при ожирении; меняется соотношение короткоцепочечных жирных кислот с относительным увеличением доли пропионата (на 41%) и значительно меньшим нарастанием ацетата (18%). Известно, что ацетат является основным продуктом метаболизма и может отражать качественное изменение микробного сообщества с относительным снижением количества бифидобактерий.

В последнее время на роль главного борца с ожирением среди кишечных микроорганизмов предлагают бактерии рода *Akkermansia muciniphila*.

В норме на них приходится 3–5% микрофлоры. Они уже были использованы для лечения ожирения и диабета типа 2 у животных, в частности у мышей. Бактерии провоцировали увеличение толщины слизистого барьера в кишечнике – этот барьер не дает некоторым веществам всасываться в кровь. Также они изменяли химические сигналы (например, эндоканнабиноидной системы), поступающие от пищеварительного тракта. В итоге замедлялось усвоение жира, подключались другие пути его трансформации в организме [9].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Комментарий Европейского общества атеросклероза в издании «New England Journal of Medicine» к статье от мая 2013 г. «Кишечные бактерии: экологический фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний» [10] звучит следующим образом: «Хроническое воспаление, связанное с большинством болезней, которые убивают людей в развитых странах мира сегодня – заболевания сердца, рак, диабет – может начаться с неблагополучия кишечной микрофлоры».

Значительная часть патофизиологических воспалительных реакций инициируется липополисахаридным комплексом грамотрицательных бактерий – эндотоксином. Затем происходит связывание эндотоксина с плазменным белком – липополисахаридсвязывающим белком (LBP), который обладает высоким аффинитетом к липиду А и опосредует взаимодействие эндотоксина с мембраносвязывающим рецептором CD14 и толл-подобным рецептором TLR4 на клетках моноцитарно-макрофагального ряда и потенцирует выработку этими клетками провоспалительных цитокинов. Известно 11 типов TLR, каждый из которых распознает определенный микробный паттерн. TLR4 распознают липополисахариды (ЛПС), наиболее свойственные аэробным грамотрицательным бактериям, другие TLR активируются микробными липопротеинами, флагеллинами, РНК, ДНК. Метаболические и иммунные процессы также взаимосвязаны.

Имеется достаточно четко выраженная специфичность реакций TLR с разными структурами. Так, TLR4 играет важную роль в ответе клеток макроорганизма на ЛПС грамотрицательных бактерий. Кроме того, он распознает белок теплового шока р60, пептиды фибронектина и некоторые другие компоненты. TLR2 образует димеры с TLR1 и TLR6 и распознает пептидогликан грамположительных бактерий, липотейхоевую кислоту, зимозан, диацетилглицерилфосфатид, белок теплового шока р70 и другие структуры. TLR5 связывает флагеллины грамположительных и грамотрицательных бактерий. Рецепторы TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 распознают бактериальную и вирусную ДНК, вирусную двуниговую РНК и некоторые метилированные дезоксирибонуклеотидные последовательности.

Такая специфичность реакций TLR позволила разделить их функции и роль в патогенезе некоторых патологических процессов. Так, при мутации в гене *tlr4*, который кодирует синтез рецептора TLR4, отменяется ответ на ЛПС, резко возрастает чувствительность к инфекциям, вызванным грамотрицательными бактериями, но снижается риск развития атеросклероза и инфаркта миокарда. При этом наблюдается также снижение концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов, фибриногена и растворимых адгезинов, вовлекаемых в формирование атеросклеротических бляшек на стенках сосудов и прогрессирование атеросклероза. Следовательно, получены доказательства важной роли TLR4 в патогенезе атеросклероза, а также значимости ЛПС – одного из основных лигандов TLR4 – как причинного фактора, запускающего реакции, способные в конечном итоге вызвать формирование атеросклеротических поражений сосудистой стенки [11, 12].

LBP имеет массу около 60 kDa и связывает липиды/фосфолипиды, а также протеины с довольно широкой специфичностью. Его первичную ролью в отношении эндотоксина, как полагают, является связывание мономеров эндотоксина от бактериальной мембраны или от скопления циркулирующего эндотоксина с последующим взаимодействием с TLR4 и CD14, которое приводит к целевой клеточной активации.

Во многих исследованиях показано, что эндотелиальные клетки испытывают недостаток в mCD14 и отвечают на эндотоксин прежде всего через растворимую форму этого рецептора – sCD14 [13–15].

Таким образом, к гуморальным, неспецифическим механизмам индукции антиэндотоксинового иммунитета можно отнести TLR4 и sCD14.

При ожирении в сыворотке крови повышен уровень свободных жирных кислот (СЖК), которые активируют провоспалительный ответ [16]. Однако до недавнего времени было неизвестно, как СЖК активируют внутриклеточный воспалительный сигнал в разных тканях. H.Shi и соавт. [17] обнаружили, что СЖК активируют TLR4 в адипоцитах и макрофагах. То есть ожирение вызывает повышение СЖК, а они в свою очередь активируют TLR4 и индуцируют метаболическое воспаление.

Известно, что мыши с дефектом TLR4 устойчивы к развитию хронического воспаления и ИР, несмотря на употребление большого количества жиров, что подтверждает важную роль ЛПС и грамотрицательной микрофлоры в генезе МС.

В последних исследованиях доказано, что TLR4 участвует в развитии стресса эндоплазматического ретикулума, лежащего в основе большинства патологических процессов [18].

Мыши с генетически детерминированным дефектом TLR5 (распознающим флагеллины), напротив, страдают гиперфагией и развивают МС [19]. Это сочетается с

изменением характера кишечной микрофлоры, а трансплантация этой флоры от TLR5-дефицитных мышей к обычным гнотобионтам способствует развитию у них ожирения и ИР. Эти данные подтверждают возможность влияния иммунной системы на метаболизм через микробиоту.

Ожирение сопровождается повышением уровня маркеров воспаления в жировой ткани и повышением в крови уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-17, интерферона γ (ИФН- γ).

В отличие от ожиревших особей в жировой ткани тощих мышей обнаруживаются лишь популяции иммуносупрессивных Treg-клеток, которые препятствуют развитию воспаления [20]. Животные, дефицитные по СС-хемокиновому рецептору 2 (Ccr2), с ожирением, индуцированным потреблением высококалорийной, богатой жирами пищи, не развивают выраженной макрофагальной инфильтрации жировой ткани и при этом имеют лучшую толерантность к глюкозе, чем мыши с ожирением из группы контроля [21]. Блокада ФНО- α или расщепление Treg-клеток, используя анти-CD3 моноклональные антитела, предотвращает развитие ассоциированной с ожирением ИР у мышей с ожирением, индуцированным диетой.

Если учесть, что хроническое системное воспаление, лежащее в основе МС, реализуется микробиотой посредством разных механизмов и, в частности, через систему образосознающих эпителиальных рецепторов (TLR), то становится понятным ее постоянное взаимодействие с иммунной системой кишечника.

Неудивительно, что гнотобионты имеют более низкий уровень провоспалительных цитокинов в крови и низкую инфильтрацию жировой ткани макрофагами, а также лучшую толерантность к глюкозе [22].

В настоящее время известно существование двух механизмов поступления эндотоксина из кишечника в кровь: а) интрацеллюлярно – в составе хиломикрон; б) парацеллюлярно – через межклеточные промежутки. Оба эти механизма отнюдь не исключают друг друга и могут сосуществовать. Всасывание хиломикрон усиливается при стимуляции жирных кислот, уровень которых повышен при ожирении и употреблении избыточного количества жиров [23].

Парацеллюлярный транспорт ЛПС усиливается при хроническом воспалении и нарушении защитного кишечного барьера. Снижение электрического сопротивления кишечного эпителия и уровня белков, обеспечивающих плотность межклеточных соединений (окклюдина и зонулина 1), наблюдается у мышей с генетическим детерминированным ожирением [24]. Это коррелирует с уровнем эндотоксемии. Назначение антибиотиков и пребиотиков приводило к улучшению показателей проницаемости кишечного эпителия, снижению уровня ЛПС, провоспалительных цитокинов в крови и признаков стеатогепатита у экспериментальных животных [25].

После высвобождения ЛПС связывается с сывороточными белками и образует комплекс «ЛПС-протеин» LPB, конъюгирующий со всеми доступными клеточными рецепторами CD14, расположенными на мембранах макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ), эндотелиоцитов, активирует их, стимулируя выработку этими клетками цитокинов и других медиаторов воспалительной реакции – комплемента, вазоактивных медиаторов, метаболитов арахидоновой кислоты, адгезинов, кининов, факторов активации тромбоцитов, гистамина, эндотелинов, факторов коагуляции, активных кислородных радикалов и оксида азота (NO).

Этот медиатор наделен главными патологическими полномочиями при формировании эндотелиальной дисфункции в любых ситуациях. Синтезированный

NO оказывает как аутокринное, так и паракринное действие, т.е. влияет на метаболические процессы как в самих клетках, так и в расположенных по соседству. Клеточными мишенями NO являются железосодержащие ферменты и белки (гуанилатциклаза, NO-синтетаза, митохондриальные дыхательные ферменты, ферменты цикла Кребса, ферменты синтеза белка и ДНК); белковые SH-группы и др. Связываясь с кислородом, NO образует чрезвычайно токсичные соединения – пероксинитриты. Образование NO и L-цитрулина катализируется ферментом синтетазой (NOS) из L-аргинина. Известны три типа NOS: нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная (iNOS). В физиологических условиях синтез NO обеспечивают синтетазы nNOS и eNOS, а синтез iNOS увеличивается только в ответ на действие патогенных стимулов: экспрессию гена iNOS индуцируют ИЛ-1, ИФН- γ , ФНО- α и эндотоксин грамотрицательных бактерий.

В физиологических условиях эти механизмы с участием NO используются макрофагами для уничтожения опухолевых клеток, которые не только сами производят NO, но и секретируют ФНО- α , индуцируя тем самым синтез в них iNOS. Помимо проапоптотической роли, активация iNOS важна для поддержания иммунитета при остром и хроническом воспалении.

Хроническое воспаление и ИР

Расширяются наши знания о том, что хроническое воспаление низкой степени активности является основной причиной развития ИР. P.Cani и соавт. [26, 27] выдвинули гипотезу, согласно которой ЛПС грамотрицательных кишечных бактерий действуют как триггеры этого воспаления, способствуя развитию МС на фоне богатой жирами «западной» диеты. В серии экспериментов на мышах, получавших богатую жирами пищу, эти авторы показали:

- 1) жирная пища усиливает эндотоксемию и определяет, какая микробная популяция будет доминировать в кишечнике, при этом отмечается повышение соотношения грамотрицательных к грамположительным микробам;
- 2) подкожное введение ЛПС в течение 4 нед повышает уровень инсулина и глюкозы в крови аналогично таковым при употреблении жирной пищи, т.е. также индуцирует развитие ожирения, ИР и сахарного диабета типа 2;
- 3) уровень ЛПС в крови коррелирует с уровнем инфильтрации жировой ткани макрофагами и инсулинемией.

Ограничение патологического действия NO и его инактивация осуществляются с помощью супероксид-радикала O_2^- , увеличение продукции которого в кровеносной системе фагоцитирующими или эндотелиальными клетками в то же время провоцирует спазм и является основой развития последующей эндотелиальной дисфункции. Аналогичным действием обладают окисленные и гликозилированные формы липопропротеидов низкой плотности, они ингибируют eNOS в макрофагах и эндотелиоцитах [28].

Однако механизмы повреждающего действия эндотоксина на клетки эндотелия ясны недостаточно. Конечно, это действие опосредуется через ПЯЛ. В настоящее время известно несколько видов взаимодействия ЛПС с ПЯЛ и макрофагами: а) ЛПС связывается с рецепторным белком CD18, причем такое связывание не является необходимым для активации лейкоцитов; б) ЛПС связывается сначала с белком LBP плазмы, а затем в комплексе с этим белком реагирует с рецептором CD14, что ведет к активации лейкоцитов; в) неспецифическое взаимодействие ЛПС с мембранами клеток. К этому следует добавить также описанное Fc-зависимое связывание ЛПС клетками, армиро-

ванными антиэндотоксиновыми антителами. Вклад этих видов связывания в проективную и патогенетическую роли гранулоцитов еще не изучен. По-видимому, исход взаимодействия ЛПС с лейкоцитами и свойства ПЯЛ, индуцированные ЛПС, зависят от концентрации эндотоксина: при относительно низких концентрациях имеет место активация и положительный (физиологический) эффект, при высоких концентрациях – гиперактивация, перегрузка лейкоцитов эндотоксином и патологический эффект (развитие поражения органов и систем). При гиперактивации лейкоцитов и их разрушении в окружающую среду выбрасывается много ферментов, в частности эластазы и другие лизосомальные ферменты, которые могут оказывать повреждающее действие на клетки эндотелия [29].

К гуморальным механизмам деактивации эндотоксина можно отнести естественные антиэндотоксиновые антитела. Известно, что важную роль в клиренсе ЛПС как непосредственно в слизистых, так и в кровотоке играют антиэндотоксиновые антитела. Более того, антитела к консервативным частям молекулы эндотоксина можно рассматривать как универсальный интегральный маркер, одновременно отражающий реакцию организма на поступление ЛПС и характеризующий врожденный и приобретенный иммунитет к грамотрицательным микроорганизмам.

Проведенные нами исследования позволили установить тот факт, что в крови лиц старших возрастных групп содержатся достаточно высокие титры антигликолипидных антител. Тот факт, что с увеличением возраста титр антител практически не изменялся, позволяет утверждать, что в инволюционном возрасте сохраняется синтез собственных антител к эндотоксину, что также косвенно подтверждает универсальное действие эндотоксина на организм человека [30].

Кроме этого, у пожилых с явлениями атеросклероза нами был обнаружен феномен ослабленности гранулоцитарного звена антиэндотоксиновой защиты. При исследовании в мазках крови с помощью ЛПС-теста выявлено практически полное отсутствие не только резервов связывания эндотоксина гранулоцитами, но и также недостаточное значение или полное отсутствие ЛПС-позитивных лейкоцитов в крови. Связывание эндотоксина гранулоцитами является очень важным звеном антиэндотоксиновой защиты и ЛПС-элиминирующей функции. Кроме того, акцепция эндотоксина гранулоцитами обуславливает активацию антимикробного потенциала этих клеток и является важным звеном общей антибактериальной резистентности организма в целом. Снижение нативных ЛПС-позитивных полиморфно-ядерных нейтрофил (ПЯЛ) в системном кровотоке лиц старших возрастных групп, по-видимому, является следствием определенной возрастной неполноценности этой популяции клеток, которые, как известно, выполняют функции первого антибактериального барьера. Наверное, именно этим обстоятельством объясняется подверженность организма лиц старших возрастных групп неблагоприятному течению осложнений атеросклероза, в особенности бактериальных инфекций [31].

Используя костномозговые химеры, M.Saberi и соавт. [32] показали, что активация TLR4 необходима для привлечения макрофагов в жировую ткань и развития ИР. Воспаление способствует развитию ИР за счет фосфорилирования инсулинорецептора 1 при активации посредством ФНО- α протеинкиназы JNK1 и, возможно, I κ B-киназы- β (IKK- β), протеинкиназы-C и mTOR. Прерывание в эксперименте сигнального пути с участием JNK1 и нуклеинового фактора κ B (NF- κ B) предотвращает развитие ИР [33].

Но это не исключает возможности существования других сигнальных механизмов. Другие провоспалительные молекулы микробного происхождения, например пептидогликаны, липопроотеины или флагеллины, могут связываться с другими распознающими рецепторами. Так, недавно было продемонстрировано значение пептидогликанов кишечной микрофлоры и распознающих их NOD₁-рецепторов в активации нейтрофилов, что не исключает их участия в развитии ИР. Эти данные подтверждают, что кишечная микрофлора в зависимости от состава может либо способствовать, либо препятствовать воспалительному иммунному ответу, который в свою очередь инициирует метаболические дисфункции.

Снижение ЛПС-позитивных гранулоцитов, описанное нами около 20 лет назад, в общем кровотоке лиц старших возрастных групп при наличии достаточно высоких титров антигликолипидных антител свидетельствует, на наш взгляд, и о некоторой неспособности ПЯЛ у лиц старшего и пожилого возраста к Fc-связыванию вообще (т.е. и иных антигенов), что, безусловно, свидетельствует об определенной возрастной «дефектности» системы ПЯЛ у лиц инволюционного периода [34].

Под действием избытка эндотоксина в лейкоцитах активируются и ферменты перекисного окисления липидов, конечные продукты которого также могут вызывать повреждение эндотелия.

В действие эндотоксина на эндотелий может вовлекаться также система комплемента, которая активируется эндотоксином. В частности, с ЛПС взаимодействует фракция комплемента C5a.

Наконец, возможен еще один механизм действия эндотоксина на эндотелий. На поверхности клеток эндотелия находится фибронектин, который играет важную роль во взаимодействии «клетка–клетка» и в прикреплении клетки к подслою. Фибронектин плазмы антигенно идентичен фибронектину на поверхности клеток и также участвует в прикреплении клеток друг к другу и к базальной мембране. При эндотоксинемии фибронектин плазмы может разрушаться лейкоцитарными протеазами и расходоваться в качестве опсонина, что может приводить к его вымыванию с поверхности клеток эндотелия и их слущиванию. После введения эндотоксина клетки эндотелия обнаруживаются в кровотоке у 88% подопытных животных, тогда как до введения эндотоксина они обнаруживались лишь у 12% здоровых животных [35].

Таким образом, ожирение сопровождается не просто отложением жира, но и слабо выраженным хроническим воспалением и развитием ИР.

Эта триада, возможно, может быть откорректирована через воздействие на кишечную микробиоту.

Как известно, существует два основных способа коррекции микробиоты: применение про- и пребиотиков.

Переосмысливание значения нашей микробиоты для жизни может привести к формированию новых представлений и использованию в качестве лекарственных средств пре- и пробиотиков.

Хотя еще более 100 лет назад в вышедшей в 1907 г. книге «Этюды оптимизма» (за год до получения вместе с Паулем Эрлихом в 1908 г. Нобелевской премии, присужденной за исследование фагоцитоза) заместитель директора Института Луи Пастера в Париже изгнанный из России русский исследователь Илья Ильич Мечников предположил, что преждевременное и болезненное старение человека зависит от отравления тканей ядами, вырабатываемыми преимущественно некоторыми кишечными микробами. Все, что препятствует кишечному гниению, в частности болгарская палочка (*Lactobacillus delbrueckii* ssp *bulgaricus*), должно улучшить здоровье и отдалить старость [36].

Мы более 20 лет говорим, что здравоохранение будущего (а может быть, было бы правомочнее его назвать

здоровоохранением) скорее всего будет включать в себя персонализированную диагностику микробиоты человека для определения состава пребиотиков или пробиотиков, необходимых для обеспечения баланса макро- и микроорганизмов [37, 38].

Хроническое воспаление лежит в основе большинства патофизиологических реакций, инициирующих развитие и способствующих хронизации болезней.

Некоторые молекулярно-клеточные механизмы, связанные с каскадом реакций, инициированных эндотоксинами грамотрицательных или грамположительных бактерий и представляющие собой систему врожденной антимикробной резистентности организма млекопитающих, составляют важное звено патогенеза значительной части неинфекционных заболеваний, в том числе и МС.

Литература

1. Simren M, Dore J. Gut Microbiota for Health – Current Insights and Understanding. *Eur Gastroenterol Hepatol Rev* 2012.
2. Dore J, Simren M, Buttle L, Guarner F. Hot topics in gut microbiota. *United Eur Gastroenterol J* 2013; 1 (5): 311–3.
3. Hutchinson L. Liver cancer: Gut microbiota feeds obesity-induced liver cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10 (8): 428.
4. Muegge B. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science* 2011; 332: 970–4.
5. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh PJ et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005; 102 (31): 11070–5.
6. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444 (7122): 1022–3.
7. Donovan SM. Promoting bifidobacteria in the human infant intestine: why, how and which? *J Ped Gastroenterol Nutr* 2011; 52 (6): 648–50.
8. Schwiertz A, Taras D, Schafer K et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010; 18 (1): 190–5.
9. Everard A, Belzer C, Geurts L et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110 (22): 9066–71.
10. Stock J. Gut microbiota: an environmental risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2013; 229 (2): 440–2.
11. Akira S, Sato S. Toll-like receptors and their signaling mechanisms. *Review. Scand J Infect Dis* 2003; 35 (9): 555–62.
12. Fraunberger P, Gröne E, Gröne HJ, Walli AK. Simvastatin reduces endotoxin-induced nuclear factor kappaB activation and mortality in guinea pigs despite lowering circulating low-density lipoprotein cholesterol. *Shock* 2009; 32 (2): 159–63.
13. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М. Микробный фактор и toll-подобные рецепторы в патогенезе атеросклероза. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009; 6: 107–12.
14. Satoh M, Shimoda Y, Akatsu T et al. Elevated circulating levels of heat shock protein 70 are related to systemic inflammation reaction through monocyte Toll signal in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *Eur Soc Cardiol* 2006; 8: 810–5.
15. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека. *Журн. микробиологии*. 2002; 2: 83–9.
16. Reinhardt C, Reigstad CS, Backhed F. Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 249–56.

17. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 3015–25.
18. Pierre N, Deldicque L, Barbé C et al. Toll-like receptor 4 knockout mice are protected against endoplasmic reticulum stress induced by a high-fat diet. *PLoS One* 2013; 31 (8): 5.
19. Caesar R, Fak F, Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J Intern Med* 2010; 268: 320–8.
20. Feuerer M. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nature Med* 2009; 15: 930–9.
21. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Ann Rev Immunol* 2011; 29: 415–45.
22. Reigstad CS, Lunden GO, Felin J, Backhed F. Regulation of serum amyloid A3 (SAA3) in mouse colonic epithelium and adipose tissue by the intestinal microbiota. *PLoS One* 2009; 4: 5842.
23. Ghosbal S, Witta J, Zhong J et al. Chblomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res* 2009; 50: 90–7.
24. Brun P, Castagliolo I, Leo VD et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G518–25.
25. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58: 1091–103.
26. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2013; doi:pii: S1471-4892(13)00168-9.
27. Cani PD. Gut microbiota and obesity: lessons from the microbiome. *Brief Funct Genomics* 2013; 12 (4): 381–7; doi: 10.1093/bfpg/elt014. Epub 2013 Apr 24.
28. Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nature Immunol* 2004; 5 (10): 975–9.
29. Бондаренко В.М., Пинцбург А.Л., Лиходед В.Г. Роль инфекционного фактора в патогенезе атеросклероза. *Эпидемиология и инфекц. болезни*. 2011; 1: 7–12.
30. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Метаболизм эндотоксина в организме и его роль в процессах инволюции. *Клин. геронтология*. 2009; 1 (15): 39–46.
31. Конев Ю.В. Эндотоксин (ЛПС) и атеросклероз. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2011; 11: 24–32.
32. Saberi M, Woods NB, de Luca C et al. Hematopoietic cell-specific deletion of toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice. *Cell Metab* 2009; 10: 419–29.
33. Caesar R, Fak F, Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J Intern Med* 2010; 268: 320–8.
34. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. М.: КМК Scientific Press, 2003.
35. Яковлев М.Ю., Лиходед В.Г., Пермяков Н.К., Конев Ю.В. Эндотоксининдуцированные повреждения эндотелия. *Арх. патологии*. 1996; 2 (58): 41–7.
36. О диетическом значении «кислого молока» проф. Мечникова. *Клиническая наблюдения из СПб морского госпиталя доктора Г.А.Макарова. Издание К.Л.Риккера Невский пр. 14. 1907 г.*
37. Конев Ю.В. Эндотоксин и метаболический синдром. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2012; 11: 26–34.
38. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Микробиота толстой кишки и составляющие метаболического синдрома. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2014; 5: 4–10.

