

ОЖИРЕНИЕ И КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА

В. Шварц¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Ногаллер², доктор медицинских наук, профессор

¹Бад Кольберг, Германия

²Мюнхен, Германия

E-mail: a.nogaller@mail.ru

Изучаются возможности взаимного влияния кишечной микрофлоры и ожирения организма, поскольку их причинно-следственные отношения не вполне ясны. Полученные данные указывают на перспективность поиска методов воздействия на кишечную микрофлору с целью лечения ожирения.

Ключевые слова: ожирение, кишечная микрофлора, пребиотики, пробиотики.

В последние десятилетия число людей с ожирением превысило 300 млн (индекс массы тела – ИМТ > 30 кг/м²), еще у 800 млн жителей Земли отмечается повышенная масса тела (ИМТ = 25–30 кг/м²). Распространенность и причинная связь с ожирением таких заболеваний, как сахарный диабет типа 2 (СД2) и атеросклероз, определяют большой интерес врачей и исследователей к этой проблеме. Особое внимание привлекают изменения кишечной микрофлоры (КМ). Обусловлено это тем, что с внедрением новых методов исследования значительно расширились наши знания о КМ.

Экспериментальные исследования демонстрируют патогенетическое значение КМ при ожирении у животных. Сравнение групп грызунов, выращенных в стерильных условиях и не имеющих КМ, с животными, выращенными в обычной среде (с типичной КМ), показало, что кормление высококалорийной пищей вызывает у последних ожирение (в отличие от грызунов без КМ). Пересадка микроорганизмов из слепой кишки мышей с ожирением животным без КМ вызывало у них ожирение даже при уменьшении калорийности пищи [1]. Следовательно, наличие КМ (по крайней мере у грызунов) – обязательное условие развития алиментарного ожирения.

Микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) у здорового человека существенно больше, чем в других биотопах организма (кожа, дыхательные пути, урогенитальная система). Наиболее плотно заселена толстая кишка, где в 1 г содержимого определяют 10¹¹–10¹² бактериальных клеток. Бактерии составляют около 50–60% сухой массы фекалий. При исследовании КМ у людей выявлены чрезвычайно широкий спектр индивидуальных различий, зависимость от особенностей питания, образа жизни, возраста, времени года, генетических особенностей организма. У здоровых людей в толстой кишке и фекалиях определяется 4 рода бактерий (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*), подразделяющихся на группы, классы и виды микроорганизмов [2]. Есть также грибы и археи, но их немного (соответственно 0,05 и 1% от общей массы КМ).

Всего в кишечнике обитает около 1500 различных видов микроорганизмов. Абсолютное большинство из них

анаэробны. Более чем 90% микрофлоры дистального кишечника у здоровых людей составляют микроорганизмы рода *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [3]. Род *Firmicutes* включает более 200 видов преимущественно грамположительных бактерий, в том числе лактобациллы. Род *Bacteroidetes* представлен грамотрицательными бактериями. Род *Actinobacterium* состоит из грамположительных бактерий; важнейшими его представителями являются бифидобактерии, растущие при потреблении пребиотиков, растительной клетчатки и способные стимулировать рост других видов микрофлоры [4]. Бифидобактерии представляют собой важную и сложную группу бактерий, присутствие которых часто связано с полезными для здоровья эффектами. Полагают, что количество бифидобактерий в кишечнике отражает состояние и уровень здоровья организма хозяина.

До 5% микрофлоры толстой кишки составляют аэробные микроорганизмы: эшерихии, энтерококки, стафилококки, различные виды условно-патогенных энтеробактерий (протей, энтеробактер, цитробактер, серрации и др.), неферментирующие бактерии (псевдомонады, ацинетобактер), дрожжеподобные грибы рода *Candida* и др. Наиболее известный и изученный представитель КМ – кишечная палочка. Это связано не столько со значимостью, сколько с простотой культивирования данного микроорганизма и использования его в качестве модели при экспериментальных исследованиях.

КМ питается за счет остатков непереваренной и не усвоенной в кишке пищи, в первую очередь, балластных веществ, устойчивых к пищеварительным ферментам крахмалов, определенных полисахаридов, а также вторичных растительных продуктов и белков, синтезированных в тонкой кишке. Источником питания КМ также является муцин, секретируемый стенкой толстой кишки. Совокупность этих питательных продуктов имеет решающее значение для видового состава КМ.

Количественные и качественные отклонения КМ, понимаемые как патологический синдром (дисбактериоз, дисбиотические нарушения, синдром избыточного бактериального роста), могут иметь значение в патогенезе различных заболеваний, в первую очередь, функциональных и органических заболеваний кишечника. Продуцируя токсины и канцерогены, КМ может также способствовать развитию сепсиса, злокачественных заболеваний, недостаточности различных органов и систем.

При ожирении выявлены типичные изменения КМ: увеличение количества микробов рода *Firmicutes* и уменьшение – рода *Bacteroidetes*, что особенно наглядно демонстрируют исследования на грызунах. У мышей с ожирением микробы рода *Firmicutes* составляют 80% всей КМ (у контрольных животных – 60%), а число микробов рода *Bacteroidetes* уменьшается наполовину (с 40 до 20%) по сравнению с мышами без ожирения [5]. Аналогичное увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* наблюдалось в разных группах людей с ожирением [6, 7].

Гипотеза специфической модуляции КМ вследствие ожирения подтверждена исследованиями отдельных видов микроорганизмов. В частности, найдено, что при ожирении уменьшается количество бифидобактерий [8], но растет число *Staphylococcus aureus* [9]. Противоречивые результаты получены при исследовании лактобацилл: одни исследования сообщали об увеличении их количества при ожирении [10], другие отмечали, что это происходит вследствие потери массы тела за счет ограничения калорийности пищи и физиче-

ской активности у подростков [11]. Лактобациллы являются одним из видов микробов рода *Firmicutes*, число которых, согласно большинству публикаций, при ожирении существенно увеличено.

Подчеркнем, что не все исследователи находили описанные изменения КМ при ожирении. При применении нового метода исследования (анализ секвенированных бактериальных генов 16S рРНК) показано, что изменения КМ при ожирении у человека не столь однозначны. В ряде работ не найдено различий КМ при ожирении и нормальной массе тела [12]. Но даже в этих исследованиях установлен ряд отличий КМ при ожирении. Оказалось, что КМ у лиц с ожирением продуцирует больше энергетического субстрата (бутирата), чем у худых людей [13]. Также установлено, что при ожирении в кишечнике определяется достоверно больше генов, характерных для бактерий, синтезирующих короткоцепочечные жирные кислоты [13]. Это согласуется с наблюдениями, показавшими различия в уровне микробных метаболитов в моче у страдающих ожирением и без него [14]. Таким образом, при всей противоречивости данных можно заключить, что КМ при ожирении претерпевает определенные и, видимо, специфические изменения.

Проблема соотношения ожирения и состава КМ существенно осложняется влиянием характера питания на различные микроорганизмы ЖКТ. Так, одним из факторов развития ожирения является избыточное питание и в первую очередь – жирная пища. Поэтому особый интерес представляют данные о влиянии пищи, обогащенной жирами, на состав КМ. Кормление животных подобной пищей даже при сохранении низкой массы тела приводило к типичным для ожирения изменениям КМ: снижению содержания в просвете толстой кишки *Bacteroidetes* и увеличению – *Firmicutes* [15]. При этом возрастало число микроорганизмов, ответственных за переработку в кишечнике сахара [15]. Примечательно, что животные с подобными изменениями КМ были способны усваивать больше жиров из кишечника. Увеличение количества *Firmicutes* в кишечнике при кормлении мышей жиром отмечалось на протяжении многих месяцев [14]. Также сообщается, что кормление грызунов пищей с высоким содержанием жиров ассоциировалось с увеличением семейства *Lachnospiraceae* и классов *Bacteroides* и *Mucispirillum*, в то время как обезжиренная пища было связана с ростом семейства *Allobaculum* [16]. Подобное влияние на КМ пищи с высоким содержанием жиров найдено также у человека. Потребление большего числа калорий (с 2400 до 3400 ккал/сут) у людей с ожирением и без него приводило к быстрым изменениям КМ: в фекалиях на 20% увеличивалось количество *Firmicutes* с соответствующим уменьшением уровня *Bacteroidetes* [17].

Соотношение между *Firmicutes* и *Bacteroidetes* позволяет судить о динамике массы тела человека; если ожирение уменьшается, оно смещается в сторону *Bacteroidetes*. Сегодня самым эффективным средством в лечении ожирения остается желудочно-кишечное шунтирование. Оказалось, что после этой операции существенно изменяется состав КМ. Наряду со снижением массы тела уменьшается относительное число микробов рода *Firmicutes*, существенно повышенное до вмешательства. Увеличенное до операции количество микроорганизмов вида *Prevotellaceae* снижалось после нее до уровня у здоровых людей с нормальной массой тела, тогда как других бактерий (*Akkermansia*) – повышалось. Снижение массы тела после бариатрической операции

у лиц с ожирением сопровождалось уменьшением количества бифидобактерий в фекалиях [18]. В другом клиническом исследовании показано увеличение количества фекальной *E. coli* спустя 3 и 6 мес после желудочно-кишечного шунтирования.

У животных после операции шунтирования содержание *Enterobacter hormaechei* возрастало в 200 и 42,8 раза соответственно через 2 и 8 нед [19]. Поскольку *E. coli* и *Enterobacter hormaechei* принадлежат к семейству энтеробактерий, их пропорциональное увеличение может быть прямым следствием операции желудочно-кишечного шунтирования.

Снижение массы тела при ограничении калорийности пищи также сопровождалось изменениями КМ. Так, у 12 больных с ожирением при снижении массы тела до нормы за счет ограничения калорийности пищи спустя 52 нед отношение *Firmicutes* к *Bacteroidetes* понижалось до уровня, характерного для здоровых людей без ожирения [6]. У подростков с ожирением 10-недельное ограничение калорийности пищи в сочетании с физическими упражнениями, приводившее к снижению массы тела более чем на 4 кг, в фекалиях значительно увеличивалось содержание *Bacteroidetes* [11]. Этими исследователями установлена положительная корреляция отношения *Bacteroides/Prevotella* с массой тела человека [20]. В другом исследовании показано, что уменьшение массы тела при ожирении за счет диетических ограничений и повышения физической активности привело к снижению уровня *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium breve* при одновременном повышении количества *Bifidobacterium catenulatum* [11].

Таким образом, ожирение сопровождается типичными изменениями КМ. Употребление высококалорийной пищи (наиболее значимый фактор патогенеза ожирения) вызывает сдвиги КМ, аналогичные наблюдаемым при ожирении.

Влияние КМ на метаболические процессы несомненно. Наличие микроорганизмов в кишечнике – необходимое условие развития ожирения. Тем не менее проблема причинно-следственной связи изменений КМ и ожирения пока не решена. Есть все основания полагать, что изменения КМ могут быть частично ответственны за развитие ожирения. С другой стороны, ожирение влияет на КМ. Количественный и качественный состав КМ человека, помимо прочего, определяется генетическими особенностями. Наряду с этим несомненно генетическая предрасположенность к ожирению. Поэтому можно предположить, что определенные генетические изменения способствуют как развитию ожирения, так и сдвигам видового состава КМ.

Функции КМ весьма разнообразны, часть из них эссенциальна для организма хозяина. Важнейшими являются иммуномодуляция [21], обеспечение витаминами (тиамином, рибофлавином, пиридоксином, В₁₂, К), обеспечение слизистой оболочки кишечника энергетическим субстратом – бутиратом [22], стимуляция перистальтики кишечника, продукция короткоцепочечных жирных кислот (бутират, уксусная кислота, пропионовая кислота) [23], обезвреживание ксенобиотиков [24]. КМ активно участвует в метаболических процессах хозяина. К метаболическим функциям микрофлоры кишечника относится синтез аминокислот, лактата, этанола, сукцината, формиата, капроата, изобутиратов, изовалериановой кислоты, а также биотрансформация желчных кислот. Последние, как и короткоцепочечные жирные кислоты, влияют на уровень холестерина и метаболизм глюкозы [25].

Важное значение имеет пищеварительная функция КМ [22]. Микроорганизмы участвуют в переваривании остатков пищи, поступающей в толстую кишку. За счет КМ примерно на 10% увеличивается количество усваиваемой организмом человека энергии, причем у людей с ожирением пищеварительная деятельность КМ выше, чем при его отсутствии. Обнаружено, что КМ у людей с ожирением содержит повышенное количество ферментов, расщепляющих крахмал и другие полисахариды. Это ведет к увеличению усвоения энергии из потребленной пищи и способствует дальнейшему повышению массы тела. Наконец, КМ определяет состояние кишечного барьера. Определенные ее изменения при ожирении приводят к нарушению барьерной функции кишечника. В результате из просвета кишки в организм проникает повышенное количество микроорганизмов, что способствует развитию хронического слабовыраженного воспаления жировой ткани, которое, в свою очередь, является патогенетическим фактором ожирения [26]. Следовательно, при ожирении определенным образом изменяются не только видовой состав КМ, но и ее физиологические свойства. КМ при ожирении характеризуется повышенной пищеварительной активностью, способностью экстрагировать из пищи большее количество энергии, а также повышать проницаемость кишечного барьера.

Совокупность полученных данных, особенно результаты экспериментальных исследований подтверждают, что изменения КМ могут способствовать развитию ожирения, что оправдывает поиск методов влияния на КМ для лечения ожирения. Изучается несколько возможных направлений. Попытки модифицировать питание с целью изменения КМ пока не принесли желаемых результатов. Опубликованные работы о влиянии различных диет и компонентов пищи на КМ весьма противоречивы, а потому разработка на основании их систематизации схем воздействия на микрофлору кишечника с помощью специфических действующих диет чрезвычайно сложна. Гораздо больше данных накоплено о применении пребиотиков, пробиотиков, а также синбиотиков и полифенолов, за счет которых достигаются целенаправленные изменения КМ.

Пробиотики – это препараты, содержащие живые бактерии; естественные представители нормальной микрофлоры кишечника. Большинство ныне используемых пробиотиков содержат штаммы бифидо- и лактобактерий. Реже применяются препараты кишечной палочки, дрожжей (*Saccharomyces*). Гипотеза о положительном влиянии пробиотиков обоснована лауреатом Нобелевской премии И.И. Мечниковым, который еще в 1901 г. описал положительное действие на иммунную систему ежедневного употребления йогуртов, содержащих бактерии, продуцирующие молочную кислоту. Несмотря на интенсивные исследования, механизм действия пробиотиков остается неясным. При регулярном применении пробиотиков достигается улучшение состава КМ. Полагают, что пробиотические бактерии продуцируют бактериоцины, угнетающие рост конкурирующих микроорганизмов. Пробиотики стимулируют компоненты иммунной системы, представленные в слизистой кишечника. Последнее обуславливает продукцию секреторных иммуноглобулинов А, выделяющихся в просвет кишечника и прикрепляющихся к слизистой оболочке стенки, что усиливает иммунную устойчивость организма. Пробиотики ингибируют продукцию интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ8 и повышают продукцию ИЛ10, снижают активность нуклеарного фактора (NF-κB), фактора некроза

опухоли-α (ФНОα), интерферона-γ. Положительное влияние пробиотиков при ожирении также связывается с угнетающим действием на повышенную проницаемость кишечного барьера, предупреждением апоптоза интестинальных эпителиальных клеток, повышением экспрессии муцина, уменьшением транслокации микроорганизмов, эндотоксемии [4], а в итоге – уменьшением выраженности субклинического воспаления жировой ткани (известный фактор патогенеза ожирения).

Пребиотики – неперевариваемые компоненты пищевых продуктов, влияющие на рост и активность множества бактерий кишечника, что положительно сказывается на здоровье хозяина. Большинство пребиотиков являются углеводами: олигосахариды, инулин, лактулоза, фруктаны, олигофруктозы и др. Пребиотики встречаются во многих растительных продуктах (особенно много их в цикории, топинамбуре, козлороднике), а также вырабатываются промышленным путем (например, лактулоза производится из лактозы). В неизменном виде пребиотики поступают в толстую кишку, где подвергаются бактериальной ферментации с образованием метаболитов, стимулирующих рост и развитие эндогенных бактерий. Пребиотики стимулируют рост бифидо- и лактобактерий, снижают pH содержимого кишечника, регулируют физиологическую деятельность кишечника, продукцию короткоцепочечных жирных кислот, угнетают образование ФНОα, ИЛ8, лейкотриенов [4]. Сочетание пре- и пробиотиков (препарат синбиотик) обеспечивает более высокий и длительный положительный ответ, чем при раздельном их использовании.

Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют возможность лечения ожирения путем влияния на КМ. Применение пробиотического штамма *Lactobacillus paracasei*, изолированного из тонкой кишки человека, уменьшало накопление жира у мышей даже при кормлении пищей с высоким содержанием жиров. Примечательно, что у этих животных уровень FIAF (fasting-induced adipose factor, также известный как angiopoietin-like 4 protein) в циркулирующей крови был повышен. FIAF, угнетая активность липопротеинлипазы, снижает отложение жира. Пробиотические молочнокислые бактерии *L. rhamnosus* GG и *L. paracasei* F19 (в меньшей степени – *Bifidobacterium animalis*) стимулировали экспрессию генов FIAF через 6 ч после введения, в то время как синантропный *Bacteroides* этим эффектом не обладал [27].

Неспособность *Bacteroides*, бифидобактерий и анаэробных бактерий стимулировать продукцию FIAF свидетельствует о необходимости дифференцированного применения пробиотиков при ожирении. Этот вывод подтверждается сопоставлением эффекта применения 4 штаммов бифидобактерий человеческого происхождения в крысиной модели ожирения, вызванного перекармливанием [28]. У указанных крыс (в отличие от получавших высокожирную пищу без пробиотических добавок) добавление одного из штаммов бифидобактерий приводило к снижению массы тела, другого – к ее повышению, а 2 оставшихся штамма бифидобактерий не влияли на массу тела. Интересно, что все штаммы бифидобактерий улучшали такие показатели жирового обмена, как уровень липидов и холестерина в крови, а также снижение содержания в гепатоцитах триглицеридов и холестерина. Добавление бифидобактерий в рацион не влияло на уровень глюкозы и инсулина в крови. Следовательно, эффекты пробиотиков при ожирении могут быть штаммоспецифическими.

Исследования у людей подтвердили экспериментальные результаты, полученные при изучении эффективности пробиотиков при ожирении. Применение *Lactobacillus gasseri* в качестве добавки к йогурту в течение 12 нед у 87 взрослых пациентов с ожирением приводило к достоверному снижению количества висцеральной и подкожной жировой клетчатки области, ИМТ, окружности талии [29]. Применение лактобацилл также положительно влияло на чувствительность к инсулину. В двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном у 45 мужчин с СД2 с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клампа, показано, что у получавших лактобациллы в течение 4 нед сохраняется или нормализуется чувствительность к инсулину, в то время как в группе плацебо она снижается [30]. Использование *Lactobacillus GG rhamnsus* в перинатальный период у 159 пар мать–ребенок сдерживало чрезмерное увеличение массы тела ребенка в течение последующего 10-летнего наблюдения [31].

Исследование показателей метаболизма также демонстрирует положительное влияние пробиотиков. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 30 мужчин показано, что добавление в пищу *Lactobacillus Plantarum* в течение 6 нед приводит к достоверному снижению в крови уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и фибриногена [32]. В группе 36 курильщиков применение *Lactobacillus Plantarum* в течение 6 нед уменьшало уровень фибриногена на 21%, ИЛ6 – на 41%, маркеров липидного окислительного стресса – на 31% [33]. Авторы предположили, что этот положительный эффект может быть связан с производством пропионовой кислоты вследствие бактериальной ферментации растительных волокон [33]. Аналогичные результаты получены при 3-недельном применении пробиотических лактобактерий из козьего молока: достоверно снижался уровень ЛПНП и маркеров липидного окислительного стресса [34]. В целом эти данные подтверждают, что модуляция микрофлоры кишечника у человека положительно влияет на параметры метаболизма и массу тела.

Тем не менее клинических исследований, демонстрирующих эффективность использования пробиотиков при ожирении (с достаточным числом наблюдаемых пациентов – методически верных с позиций доказательной медицины), нет. Убедительные результаты, полученные в эксперименте, подтвердить у человека пока не удалось. То же можно сказать о методе трансплантации фекалий у человека: эта методика эффективна при лечении диареи, обусловленной *Clostridium difficile*; и она с положительным результатом была апробирована у небольшого числа больных ожирением [35].

Другим интересным направлением целенаправленного влияния на КМ с целью лечения ожирения является использование растительных препаратов. В частности, берберин оказывает противодиабетическое действие и снижает массу тела у больных СД2, как полагают, за счет антимикробной активности. Берберин действует местно в ЖКТ и плохо всасывается. Соответственно, он может модулировать КМ без системного антибактериального эффекта [36]. Лечебное действие куркумина частично также объясняется влиянием на КМ [37]. Аналогичные свойства проявляет расвератрол, содержащийся в красном вине. В небольшой группе обследованных с ожирением регулярное употребление красного вина (250–300 мл в день) уменьшало в кишечном содержимом отношение *Firmicutes*

к *Bacteroidetes* до уровня, характерного для здоровых людей без ожирения. Расвератрол, кроме того, активирует сиртуины, обладающие противовоспалительными свойствами и увеличивающие продолжительность жизни грызунов. Расвератрол также подавляет активность провоспалительных внутриклеточных киназ, повышая тем самым чувствительность тканей к инсулину [38].

Обобщая представленные результаты, можно сделать вывод, что КМ является фактором, влияющим на метаболические процессы в организме хозяина, и что изменения КМ могут способствовать развитию ожирения. С другой стороны, ожирение, – несомненно, фактор, определяющий качественный состав микроорганизмов кишечника. При ожирении типичны увеличение численности бактерий рода *Firmicutes* и снижение содержания в кишечнике бактерий рода *Bacteroidetes*. Признавая изменения КМ патогенетическим фактором ожирения, следует искать методы терапевтического воздействия на КМ с целью лечения ожирения и его последствий. Центральное место в подобных воздействиях принадлежит диетическим факторам. Хотя влияние пищи на КМ играет определяющую роль, мы пока не знаем, каким образом можно с помощью диеты целенаправленно менять КМ. Более перспективным сегодня представляется применение пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, определенных добавок к пище, эффективность которых подтверждена в экспериментальных условиях. Первые исследования у людей, небольшие по объему, подтверждают лечебное влияние этих веществ на КМ и последующее действие на метаболические процессы. Необходимы дальнейшие исследования с целью разработки дифференцированных схем воздействия на КМ для достижения таким путем улучшения метаболизма и снижения избыточной массы тела.

Литература

1. Festi D., Schiumerini R., Birtolo C. et al. Gut microbiota and its pathophysiology in disease paradigms // Dig. Dis. – 2011; 29 (6): 518–24.
2. Greiner T., Backhed F. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis // Trends Endocrinol. Metab. – 2011; 22 (4): 117–23.
3. Hildebrandt M., Hoffmann C., Sherrill-Mix S. et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity // Gastroenterology. – 2009; 137: 1716–24.
4. Damaskos D., Kolios G. Probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: microflora «on the scope» // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2008; 65: 453–67.
5. Ley R., Backhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005; 102 (31): 11070–5.
6. Ley R. Obesity and the human microbiome // Cur. Opin. Gastroenterol. – 2010; 26 (1): 5–11.
7. Santacruz A., Collado M., Garcia-Valdés L. et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women // Br. J. Nutr. – 2010; 104 (1): 83–92.
8. Kalliomaki M., Collado M., Salminen S. et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight // Am. J. Clin. Nutr. – 2008; 87: 534–8.
9. Lundell A., Adlerberth I., Lindberg E. et al. Increased levels of circulating soluble CD14 but not CD83 in infants are associated with early intestinal colonization with *Staphylococcus aureus* // Clin. Exp. Allergy. – 2007; 37: 62–71.
10. Armougom F., Henry M., Valette B. et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients // PLoS One. – 2009; 4 (9): 7125.
11. Santacruz A., Marcos A., Warnberg J. et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents // Obesity (Silver Spring). – 2009; 17: 1906–15.
12. Jumpertz R., Le D., Turnbaugh P. et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. // Am. J. Clin. Nutr. – 2011; 94 (1): 58–65.

13. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. – 2011; 473(1): 174–80.
14. Murphy E., Cotter P., Healy S. et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models // *Gut*. – 2010; 59 (12): 1635–42.
15. Kallus S., Brandt L. The intestinal microbiota and obesity // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2012; 46 (1): 16–24.
16. Ravussin Y., Koren O., Spor A. et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice // *Obesity*. – 2011; doi:10.1038/obv.2011
17. Zhang H. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2009; 106 (7): 2365–70.
18. Furet J., Kong L., Tap J. et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers // *Diabetes*. – 2010; 59: 3049–57.
19. Li J., Ashrafian H., Bueter M. et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk // *Gut*. – 2011; 60 (9): 1214–23.
20. Nadal I., Santacruz A., Marcos A. et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents // *Int. J. Obesity*. – 2009; 33 (7): 758–67.
21. Prakash S., Rodes L., Coussa-Charley M. et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics // *Biologics*. – 2011; 5: 71–86.
22. Wolin M., Miller T. Carbohydrate fermentation. // *Human intestinal microflora in health and disease*. Hentges, D.J. (Ed.) / New York, USA: Academic Press Inc., 1983; p. 146–65.
23. Wong J., Kendall C., Emam A. et al. Colonic health: Fermentation and short chain fatty acids // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006; 40: 235–43.
24. Diamant M., Blaak E., de Vos W. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? // *Obes. Rev.* – 2011; 12 (4): 272–81.
25. Berggren A., Nyman E., Lundquist I. et al. Influence of orally and rectally administered propionate on cholesterol and glucose metabolism in obese rats // *Br. J. Nutr.* – 1996; 76: 287–94.
26. Шварц В. Воспаление жировой ткани (ч. 1). Морфологические и функциональные проявления // *Пробл. эндокринологии*. – 2009; 55 (4): 44–9.
27. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2004; 101 (44): 15718–23.
28. Yin Y., Yu Q., Fu N. et al. Effects of four *Bifidobacteria* on obesity in high-fat diet induced rats // *World J. Gastroenterol.* – 2010; 16: 3394–401.
29. Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010; 64 (6): 636–43.
30. Andreassen A., Larsen N., Pedersen-Skovsgaard T. et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects // *Br. J. Nutr.* – 2010; 104: 1831–8.
31. Luoto R., Laitinen K., Nermes M. et al. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study // *Br. J. Nutr.* – 2010; 103: 1792–9.
32. Bukowska H., Pieczul-Mroz J., Jastrzebska M. et al. Decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol level upon supplementation of diet with *Lactobacillus plantarum* in subjects with moderately elevated cholesterol // *Atherosclerosis*. – 1998; 137: 437–8.
33. Naruszewicz M., Johansson M., Zapolska-Downar D. et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2002; 76: 1249–55.
34. Kullisaar T., Songisepp E., Mikelsaar M. et al. Antioxidative probiotic fermented goats' milk decreases oxidative stress-mediated atherogenicity in human subjects // *Br. J. Nutr.* – 2003; 90: 449–56.
35. Vrieze A. Metabolic effects of transplanting gut microbiota from lean donors to subjects with metabolic syndrome // *Diabetologia*. – 2010; 53: 80 (abstract).
36. Han J., Lin H., Huang W. Modulating gut microbiota as an anti-diabetic mechanism of berberine // *Med. Sci. Monit.* – 2011; 17 (7): 164–7.
37. Aggarwal B., Harikumar K. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2009; 41: 40–59.
38. Olholm J., Paulsen S., Cullberg K. et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol on adipokine expression and secretion in human adipose tissue explants // *Int. J. Obesity (Lond.)*. – 2010; 34: 1546–53.

OBESITY AND ENTERIC MICROFLORA

Professor V. Schwartz¹, MD; Professor A. Nogaller², MD

¹Bad Colberg, Germany

²Munich, Germany

Whether the enteric microflora and obesity can be mutually influenced is being investigated since their causal relationships are not fully clear. The findings indicate that a search for methods that affect the enteric microflora is promising in treating obesity.

Key words: obesity, enteric microflora, prebiotics, probiotics.