зано, что замена насыщенных жиров пищи на моно- или полиненасыщенные приводит к улучшению чувствительности к инсулину. Однако неясно, как долгосрочные пищевые привычки в отношении качества потребляемого жира влияют на данный показатель.

Маркером качества и количества жира в рационе питания может являться уровень различных классов жирных кислот в отдельных компартментах организма. Так, состав жирных кислот в триглицеридах жировой ткани может отражать качество потребляемого жира за достаточно длительный период (время полужизни триглицеридов жировой ткани составляет приблизительно 1 год). В исследовании Iggman D. с соавт., включавшем большую группу 71-летних мужчин, была продемонстрирована положительная ассоциация содержания наиболее распространенной насыщенной пальмитиновой кислоты в жировой ткани с инсулинорезистентностью, а также положительная ассоциация содержания основной полиненасыщенной (линолевой) кислоты с чувствительностью к инсулину. Также Iggman D. с соавт. выявили положительную корреляцию содержания в жировой ткани менее распространенных насыщенных жирных кислот — лауриновой (12:0), миристиновой (14:0) и стеариновой (18:0) — с чувствительностью к инсулину. Данное наблюдение согласуется с результатами другого исследования, проведенного с участием более молодых мужчин и женщин, и является неожиданным, если предположить пищевое происхождение указанных насыщенных жирных кислот. По мнению Roberts R. с соавт., положительная ассоциация содержания стеариновой кислоты с чувствительностью к инсулину может отражать известную ассоциацию с размером адипоцитов: лица с более мелким средним

размером адипоцитов более чувствительны к инсулину и, по данным Roberts R. с соавт., имеют большее содержание стеариновой кислоты в жировой ткани, отражающей активность липогенеза *de novo* в более мелких адипоцитах.

В исследовании Iggman D. с соавт. была, кроме того, продемонстрирована положительная ассоциация между чувствительностью к инсулину и содержанием еще одной второстепенной насыщенной жирной кислоты (17:0), являющейся маркером потребления говядины, ягнатины и молочных продуктов.

Информация о взаимосвязи потребления насыщенных жирных кислот с чувствительностью к инсулину неоднозначна. С одной стороны, содержание кислоты 17:0 в жировой ткани — маркера потребления насыщенных жиров — положительно коррелировало с чувствительностью к инсулину. С другой стороны, в отношении пальмитиновой кислоты эта взаимосвязь была негативной. Также остаются необъяснимыми положительные ассоциации содержания кислот 14:0 и 18:0 в жировой ткани с чувствительностью к инсулину и невыясненной вероятностью пищевого происхождения данных кислот.

Таким образом, несмотря на важность исследования Iggman D. с соавт., оно указывает на имеющуюся на сегодняшний день неопределенность научных знаний в отношении происхождения отдельных жирных кислот в жировой ткани, их взаимосвязи с качественным составом потребляемого жира и роли в развитии СД2. Для ответа на эти вопросы необходимы дальнейшие исследования с применением современных технологий, в первую очередь, изотопных меток, которые позволят пролить свет на взаимоотношения пищевого жира и инсулинорезистентности.

Внутренняя среда: как кишечная микрофлора может влиять на метаболизм и композиционный состав тела

The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition

Vrieze A., Holleman F., Zoetendal E.G., de Vos W.M., Hoekstra J.B., Nieuwdorp M.

Diabetologia 2010; 53(4): 606–13

В ряде исследований последних лет продемонстрирована важная роль кишечной микрофлоры как фактора, способствующего повышению энергоемкости диеты, влияющего на периферический обмен веществ и, таким образом, вызывающего увеличение массы тела.

Желудочно-кишечный тракт человека содержит большое количество микроорганизмов, основную и наиболее разнообразную часть которых представляют бактерии. В целом, микробиом более чем в 100 раз превосходит геном человека и представлен, по крайней мере, 10^4 бактериями, среди которых преобладают анаэробы 500–1000 различных видов. Кишечная микрофлора может рассматри-

ваться как своеобразный самостоятельный орган, участвующий в общем метаболизме и высвобождении энергии из потребляемой пищи.

Исследования указывают на наличие тесной взаимосвязи между кишечной микрофлорой и обменом веществ хозяина. Впервые данный вопрос был рассмотрен в работе Backhed F. с соавт., где было показано, что молодые мыши, выращенные в обычных условиях, имели на 42% больше общего жира и на 47% больше гонадного жира по сравнению со стерильными мышами, несмотря на меньшую энергоемкость их рациона. Очевидно, что присутствие микрофлоры повышало энергетическую «урожайность» пищи, потребляемой хозяи-

ном. В дальнейшем авторы показали, что колонизация стерильных молодых мышей микрофлорой нестерильных особей приводит к увеличению массы жировой ткани в их организме на 60% и сопровождается развитием инсулинорезистентности, несмотря на гипокалорийный рацион питания.

Экспериментальные исследования показали, что микрофлора кишечника может способствовать повышению печеночной продукции триглицеридов и глюкозы. Действительно, колонизация микрофлорой ведет к подавлению экспрессии FIAF (fasting-induced idipose factor) с последующим подавлением ингибитора липопротеинлипазы и, таким образом, повышению активности последней. Активированная липопротеинлипаза способствует повышению захвата жирных кислот и накоплению триглицеридов в адипоцитах.

Другой механизм влияния кишечной микрофлоры на энергетический обмен хозяина заключается в ферментации ею сложных углеводов пищи и превращении их в моносахариды и короткоцепочечные жирные кислоты. Последние, в свою очередь, активируют синтез интестинального гормона пептида YY, который в норме подавляет моторику желудочно-кишечного тракта и экстракцию короткоцепочечных жирных кислот из пищи.

В настоящее время считается, что состав кишечной микрофлоры может изменяться параллельно с изменениями массы тела. В ряде работ показано, что люди с ожирением содержат в кишечнике меньше бактерий отдела *Bacteroidetes* и больше – отдела *Firmicutes*, по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Некоторые авторы считают, что важным фактором, ассоциированным с ожирением, является не соотношение *Bacteroidetes*: *Firmicutes* в составе микрофлоры кишечника, а количество короткоцепочечных жирных кислот, производимых ею. Кроме того, существует теория, согласно которой количество бифидобактерий в фекалиях в раннем детстве является фактором, влияющим на риск развития ожирения в будущем. В целом вопрос о взаимосвязи ожирения с составом кишечной микрофлоры остается открытым.

Ожирение и сахарный диабет характеризуются состоянием хронического подострого воспаления. Cani P.D. с соавт. показали, что бактериальный липополисахарид (ЛПС), непрерывно продуцируемый в кишечнике при лизисе грам-отрицательных бактерий, является фактором микрофлоры, стимулирующим секрецию провоспалительных цитокинов. Длительная подкожная инфузия ЛПС приводит к увеличению массы тела и развитию инсулинорезистентности у экспериментальных мышей, а мыши с заблокированным геном рецептора ЛПС (*Cd14*) относительно резистентны к такой хронической провоспалительной стимуляции. Cani P.D. с соавт.

также показали, что диета, богатая жирами, приводит к снижению количества бифидобактерий в составе микрофлоры и повышению концентрации ЛПС в плазме крови. Совокупность результатов этих исследований позволяет предположить, что изменения кишечной микрофлоры могут вызывать повышение эндотоксинемии в ответ на диету с высоким содержанием жира, что, в свою очередь, способствует развитию ожирения и сахарного диабета.

Другим механизмом, обуславливающим взаимосвязь кишечной микрофлоры с хроническим воспалением, является биодоступность бутирата, поскольку лица с ожирением имеют более низкие концентрации данного вещества в плазме крови. Бутират, помимо того, что является эссенциальным источником энергии для эпителиальных клеток ободочной кишки, также обладает противовоспалительным эффектом. В работах на экспериментальных моделях показано, что увеличение плазменных концентраций бутирата повышает чувствительность к инсулину и расход энергии.

Одним из механизмов, позволяющих корректировать метаболические расстройства посредством изменения микрофлоры под действием специфических пищевых волокон, является модуляция желудочно-кишечных пептидов (инкретинов), участвующих в обмене глюкозы. Например, кормление мышей пребиотическими волокнами олигофруктозы ведет к повышению содержания желудочного ингибиторного пептида (GIP) в тощей кишке и глюкагоно-подобного пептида-1 (GLP-1) в слепой. Также показано, что олигофруктоза стимулирует дифференцировку GLP-1-продуцирующих L-клеток в проксимальной части ободочной кишки, что, в свою очередь, ведет к повышению эндогенной продукции GLP-1 и улучшению компенсации сахарного диабета у экспериментальных мышей. В нескольких исследованиях продемонстрировано снижение потребления пищи, массы жировой ткани и выраженности стеатоза печени у крыс с нормальной массой и ожирением под действием пребиотиков, содержащих короткоцепочечные олигосахариды. У людей добавление к рациону питания неусваиваемых углеводов (олигофруктозы) также предотвращает набор массы тела и аккумуляцию триглицеридов в жировой ткани, индуцированную диетой с высоким содержанием жира.

Таким образом, на сегодняшний день понятно, что кишечная микрофлора играет важную роль в энергетическом обмене организма хозяина и обладает широким эндокринным потенциалом. Однако остается открытым вопрос о том, возможно ли модифицировать кишечную микрофлору таким образом, чтобы уменьшить пагубное влияние рациона с высоким содержанием жира на развитие ожирения и сахарного диабета у человека.