

## МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ

Шейбак В.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*В обзоре отражено современное представление о микробиоте кишечника и ее влиянии на метаболизм макроорганизма. Приведены сведения о структуре кишечного барьера и функциях составляющих его клеточных элементов. Показана зависимость структуры микробного сообщества от нутриентов, поступающих в желудочно-кишечный тракт. Обсуждается влияние микробного дисбаланса на продукцию свободных жирных кислот в кишечнике, аминокислот и других биологически активных соединений, поступление которых в организм человека может оказывать влияние на течение патологических процессов. Обсуждается возможность нутриентов и метаболитов, нарабатываемых кишечной микрофлорой, модулировать проницаемость кишечного барьера, влиять на образование провоспалительных цитокинов, характерных для местного и системного иммунного ответа.*

**Ключевые слова:** кишечник, микробиота, метаболизм.

Существуют сложные и разнообразные взаимоотношения между микробиомом кишечника и организмом хозяина. Известно, что состав потребляемых нутриентов влияет на структуру и обеспеченность субстратами микробного сообщества. Доказано, что метаболом микробиома кишечника человека вносит существенный вклад в функционирование физиологических механизмов или, напротив, является одним из факторов развития патологических процессов в тканях и органах [1, 5].

Возрастные различия в составе кишечной микрофлоры во многом определяются качеством и количеством поступающих нутриентов. Например, микробиомы кишечника новорожденных на грудном и искусственном вскармливании существенно различаются [45]. Аналогичным образом микробиом кишечника вегетарианцев отличается от такового употребляющих европейский («западный») рацион [2, 3, 4].

Клетки кишечного эпителия одновременно абсорбируют и экскретируют соединения, необходимые для сохранения гомеостаза, а также являются барьером для различных патогенов и их токсинов. Следовательно, чрезвычайно важна его анатомическая и физиологическая целостность, а также кооперация клеток и компонентов кишечного мукозного барьера. Мукоза покрывает стенку кишечника по всей его длине и состоит из трех слоев, которые, начиная с наружного слоя, представлены: (I) основной мембраной (*lamina propria*); (II) мукозным мышечным слоем и (III) эпителием, покрывающим кишечные ворсинки и крипты [5, 46]. Энтероциты, являющиеся основным структурным компонентом мукозы (более 80% всех клеток), включают бокаловидные клетки, клетки Панета, абсорбирующие и энтероэндокринные клетки. Бокаловидные клетки (от 16% до 50% всех клеток) секретируют муцины (*mucus*). Клетки Панета синтезируют и секретируют в просвет кишечника лизоцим, цитокины, в том числе фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ) и криптидины, выполняющие защитную функцию. Энтероэндокринные клетки и клетки Панета образуют и секретируют гастроинтестинальные гормоны и бикарбонаты [15, 26, 44]. Tuft-клетки, кроме того, экспрессируют циклооксигеназы 1 и 2 (COX1 and COX2) [26].

Желудочно-кишечный тракт является местом локализации кишечник-ассоциированной лимфоидной ткани (GALT) [27], организованной в пейеровы бляшки, разбросанные по кишечнику и окруженные специализированным фолликул-ассоциированным эпителием (FAE). FAE содержит небольшие по размеру М-клетки, специализированные энтероциты, которые локализованы в про-

свете кишечника и осуществляют презентацию антигена дендритным клеткам, В- и Т-лимфоцитам в *lamina propria* и запускают иммунный ответ [33, 47].

Энтероциты кишечного тракта способны обновляться каждые 4-5 дней, что делает их одной из наиболее пролиферирующих тканей организма [39]. Эпителий тонкого кишечника формирует лоберкиновые крипты и ворсинки, структурные особенности которых позволяют иметь максимально возможную абсорбтивную поверхность, контактирующую с нутриентами и электролитами. Мультипотентные стволовые интестинальные клетки и клетки-предшественники располагаются в криптах, пролиферируют, а затем мигрируют к верхушкам ворсинок. Стволовые клетки окружены стромальными или мезенхимальными клетками, известными как собственная пластинка (*lamina propria*), которые регулируют функции стволовых клеток путем секреции ростовых факторов и цитокинов [51]. Во время перехода из крипты в ворсинки клетки-предшественники дифференцируются в бокаловидные, энтероэндокринные или эпителиальные (энтероциты) клетки. Клетки Панета после дифференцировки остаются в криптах [13]. Энтероциты на верхушках ворсинок после дифференцировки на 4-5 день подвергаются спонтанному апоптозу и слущиваются в просвет кишечника. Эпителий толстого кишечника лишен ворсинок и клеток Панета.

Микробиота представлена кишечной просветной микрофлорой, включающей от 500 до 1000 видов бактерий, среди которых в 100-1000 раз больше анаэробов, чем аэробов [22]. Микробное сообщество кишечника включает приблизительно 10<sup>14</sup> бактерий, т.е. число микробных тел во много раз превышает число клеток в организме человека. Коллективный геном этих микроорганизмов (микробиом) содержит миллионы генов (одна бактерия содержит около 2000 генов) по сравнению с примерно 20 000-25 000 генами генома человека [18]. Очевидно, что это огромное, продуцирующее метаболиты, сообщество оказывает разностороннее влияние на биохимические и метаболические функции организма человека [41]. В ответ на качественные изменения рациона соотношение между доминирующими группами представителей микробиома *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*) и *Firmicutes* (*Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Atopobium*) различается [30, 50].

Среди важных метаболических функций микробиома кишечника – катаболизм пищевых токсинов и карциногенов, синтез микронутриентов, ферментация непереваренных пищевых субстанций и поддержка процессов абсорбции электролитов и микроэлементов. Продукция короткоцепочечных жирных кислот

микробиомом кишечника положительно влияет на рост и дифференцировку энтероцитов и колоноцитов. Различия в метаболических активностях микробиома кишечника могут модулировать энергоёмкость поступающих в кишечник нутриентов, липогенез в жировой ткани и доступность субстратов для пролиферации микроорганизмов. Различия микробного состава кишечника и метаболические особенности отдельных представителей микробиома влияют на предрасположенность к метаболическим нарушениям, таким как ожирение и диабет [34]. Разрушение энергетического равновесия в микробиоме ведет к нарушению липидного обмена в макроорганизме. Трансплантация микробиоты кишечника от доноров с ожирением способствует накоплению жировой ткани у реципиентов [18].

Важность микробиома кишечника для сохранения гастроинтестинальной и иммунной функций, а также расщепления и абсорбции нутриентов была подтверждена в исследованиях на безмикробных животных [20, 28, 53]. У мышей гнотобионтов повышены концентрации фосфохолина и глицина в печени, а также желчных кислот в кишечнике [16, 58]. Микробиом кишечника влияет на гомеостаз в почечной ткани, модулируя количество бетаина и холина [16]. Показаны специфические различия в паттернах желчных кислот в зависимости от микробиома кишечника у крыс. У безмикробных крыс была повышена концентрация конъюгированных желчных кислот, которые накапливаются в печени и миокарде [52].

Микробиота кишечника препятствует колонизации патогенных видов организмов, способствует обеспечению субстратами клеток кишечника и влияет на состояние мукозной иммунной системы [31]. Чрезмерное появление патогенных видов микроорганизмов, «дисбиотической флоры» вызывает реакцию со стороны иммунной системы мукозы, которая может реализовываться в форме хронического воспалительного процесса в кишечнике [32].

Бактериальная транслокация является феноменом, при котором живые микроорганизмы или их продукты, а возможно, то и другое, пересекают кишечный барьер и попадают в кровь. Этому благоприятствует присутствие огромного количества бактерий (>10<sup>12</sup>/мл кишечного сока), 200 м<sup>2</sup> поверхности кишечника и один слой эпителиальных клеток кишечного барьера, отделяющего микробную популяцию от стерильного окружения внутренних органов. Из крови бактерии попадают в мезентериальные лимфатические узлы и затем, используя печень или селезенку в качестве промежуточного органа, поступают в системную циркуляцию [6, 7]. Проницаемость мукозного барьера повышается при сепсисе, травме, ожогах, хирургических вмешательствах на крупных сосудах и органах брюшной полости [35, 38].

В мукозе желудка существует химическая сенсорная система, распознающая присутствие аминокислот, и среди них глутамата, стимулирующего волокна блуждающего нерва [57]. Нутриенты регулируют активность афферентных нервных волокон, что способствует высвобождению гормоноподобных пептидов, среди которых холецистокинин, пептид YY, глюкагоноподобный пептид-1, лептин, грелин и другие [21]. Реакция на глутамат блокируется при снижении концентрации серотонина и ингибировании серотониновых рецепторов 3 типа (5-HT<sub>3</sub>), а также синтазы оксида азота. Более чем 90% всего серотонина в организме обнаруживается в энтерохромаффинных клетках мукозы желудочно-кишечного тракта. Се-

ротонин энтерохромаффинных клеток обеспечивает паракринную функцию, специфически реагирующую на глутамат в просвете желудка, и которая аналогична известной функции распознавания глюкозы в двенадцатиперстной кишке. Получены данные, указывающие на возможную межклеточную коммуникацию клеток гастромукозы и блуждающего нерва с использованием в качестве медиаторов NO и серотонина [8].

Сенсором нутриентов в просвете кишечника может быть «интестинальная сенсорная клетка», существование которой было предположено в 1980 г., но до настоящего времени не доказано. Согласно этой гипотезе, нутриент-чувствительные клетки располагаются в желудке или дуоденальной мукозе и при взаимодействии с нутриентами в просвете кишечника высвобождают гормоноподобные соединения, которые эндокринным или паракринным способом (эндокринный или нервный путь регуляции) переносят информацию о содержании нутриентов к другим органам, включая мозг.

Höfer et al. (1996) обнаружил в кишечнике клетки, подобные клеткам, содержащим вкусовые рецепторы, и предположил, что именно они выполняют сенсорную функцию [29]. В последующем методами молекулярной биологии в них были обнаружены рецепторы к различным аминокислотам. Так, показано, что интрадуоденальная инфузия лизина или лейцина приводит к возбуждению блуждающего нерва. Напротив, внутрикишечная инфузия глицина, метионина и некоторых других аминокислот ведет к депрессии афферентной нервной активности [42]. У крыс внутрижелудочное введение белковых гидролизатов также повышает мезентериальную афферентную активность [8].

Млекопитающие, используя специфические транспортеры в проксимальном отделе тощей кишки, абсорбируют простые сахара, включая галактозу и глюкозу. Ферменты млекопитающих гидролизуют дисахариды (сахарозу, лактозу, маннозу) и крахмал до моносахаридов, но имеют ограниченные способности расщеплять другие полисахариды. Как следствие, нерасщепленные растительные полисахариды (целлюлоза, ксилан и пектин), а также частично гидролизованный крахмал (в виде олигосахаридов) утилизируются микробиотой дистального отдела кишечника. Микробы, в отличие от организма человека, содержат много генов, кодирующих ферменты, утилизирующие углеводы: гликозидгидролазы, эстеразы, гликозилтрансферазы и полисахаридлиазы [12]. При этом кишечные бактерии различаются по своей способности утилизировать как пищевые, так и образующиеся в организме углеводы (например, компоненты муцина) [49, 50]. *Bacteroidetes* легко ассимилируют углеводы пищи, поскольку обладают рядом соответствующих метаболических путей. Однако в ситуациях углеводного голодания кишечные бактерии в качестве источника углеводов используют муцины желудочно-кишечного тракта, таким образом нарушая прилегающий к эпителиоцитам муциновый слой. Помимо *Bacteroides*, *Bifidobacterium* содержат гены, кодирующие гликан-расщепляющие ферменты [56]. У кишечных микроорганизмов развита способность расщеплять ряд растительных и образующихся в организме хозяина гликоконъюгатов (гликанов) и гликозаминогликанов, включая целлюлозу, хондроитинсульфат, гиалуроновую кислоту, муцины и гепарин. Микробные эндогликозидазы высвобождают комплекс N-гликанов из грудного молока и других молочных продуктов [25]. Бифидобактерии, растущие на олигосахари-

дах грудного молока, стабилизируют межклеточные контакты эпителиоцитов и способствуют секреции противовоспалительного цитокина, ИЛ-10 [14]. Имеет значение и биогеография микробиома, поскольку специфические механизмы, такие как транспорт углеводов фосфотрансферазными системами, более активен в тонком кишечнике, чем в толстом [60].

Кишечные бактерии, включая пробиотики, продуцируют разнообразные жирные кислоты, которые оказывают положительное влияние на макроорганизм. Кишечные бактерии путем ферментации пищевых волокон генерируют короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, бутират, пропионат). Количество бифидобактерий в кишечнике влияет на спектр жирных кислот в печени и жировой ткани [43]. Показано, что безмикробные мыши не продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты, что негативно влияет на энергетический обмен макроорганизма [40]. Ацетат является доминирующей короткоцепочечной жирной кислотой у человека и, вероятно, играет существенную роль в модуляции активности 5'-АМФ-активируемой протеинкиназы и инфильтрации жировой ткани макрофагами [11]. Пропионат модулирует энергетический гомеостаз, способствуя, в противоположность кетоновым телам, активации симпатических нейронов [37]. Пропионат может быть использован для синтеза глюкозы *de novo* или синтеза липидов, а также в качестве источника энергии для клеток макроорганизма.

Короткоцепочечные жирные кислоты могут функционировать как сигнальные молекулы, стимулируя секрецию клетками млекопитающих регуляторных пептидов и служить источником энергии для эпителиальных клеток кишечника. В частности, они стимулируют секрецию глюкагон-подобного пептида 1 (GLP-1) через G-протеин-сопряженный рецептор FFAR2 (рецептор свободных жирных кислот) в мукозе толстого кишечника [54]. Стимулируя секрецию GLP-1, бактериальные короткоцепочечные кислоты подавляют выброс глюкагона, усиливают глюкоза-стимулируемое высвобождение из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы инсулина, что благоприятствует гомеостазу глюкозы. Короткоцепочечные жирные кислоты способствуют секреции пептида YY, гормоноподобного соединения, секретируемого эпителиальными клетками подвздошной и толстой кишки после приема пищи и таким образом, возможно, подавляют аппетит [59]. Рацион с высоким содержанием жиров и добавлением бутирата предупреждает и уменьшает инсулинорезистентность у мышей с ожирением. При кормлении рационом, содержащим недостаточное количество пищевых волокон, титр бутират-продуцирующих бактерий снижается и уменьшается количество этой жирной кислоты в кишечнике [24].

Назначение антибиотиков изменяет структуру кишечного микробиома и его метаболические возможности [11]. У мышей повышается отложение жира и уровень инкретина GIP-1. Происходят таксономические изменения в микробиоме, повышается титр *Lachnospiraceae* и *Firmicutes*, уменьшается количество *Bacteroidetes*. Дисбиоз влияет на метаболизм углеводов в короткоцепочечные жирные кислоты (повышается уровень ацетата, пропионата и бутирата) и изменяется регуляция метаболизма липидов и холестерина в печени [54].

Качество пищевых белков определяется как содержанием, так и биодоступностью аминокислот. Биодоступность – это количество свободных аминокислот, которое образуется при расщеплении бел-

ка и абсорбируется в форме пригодной для синтеза внутриклеточного белка [19, 22]. Следовательно, биодоступность аминокислот зависит не только от активности протеолитических ферментов, но и от последующей абсорбции и потенциальной возможности утилизации внутриклеточных аминокислот.

Белки и пептиды пищи гидролизуются до аминокислот просветными протеиназами и пептидазами. Между тем, более 90% фекального азота имеет бактериальную природу. Аминокислотный состав фекалий более близок к таковому микробного белка, чем к белкам пищи, в связи с чем полагают, что экскреция аминокислот мало зависит от качественного состава белков рациона. Компоненты пищи, достигающие толстого кишечника, расщепляются микробиотой, азот-содержащие соединения или абсорбируются или превращаются в микробную биомассу с профилем аминокислот более или менее независимым от его первоначального состава [11].

Хотя азотсодержащие соединения могут абсорбироваться из просвета кишки колоноцитами, этого не наблюдается в отношении свободных аминокислот (за исключением, возможно, новорожденных) [23]. Большинство углеродных скелетов аминокислот, поступающих в толстый кишечник, необратимо теряются или вследствие микробного метаболизма, или экскреции с фекалиями, хотя их азот может быть абсорбирован и использован макроорганизмом.

Микробиота кишечника способна как расщеплять, так и синтезировать аминокислоты. Бифидобактерии и лактобациллы обладают декарбоксилазами аминокислот, что позволяет им продуцировать биогенные амины. Среди биоактивных молекул, синтезируемых микробами, – противовоспалительные соединения, ингибирующие действие ФНО $\alpha$ . К сигнальным молекулам можно отнести биогенный амин гистамин, идентифицированный в ФНО-ингибирующей фракции, выделенной из *Lactobacillus reuteri* грудного молока и кишечника [10]. Гистамин образуется из гистидина гистидиндекарбоксилазой, присутствующей в некоторых видах бактерий, включая пробиотические лактобактерии. Один из компонентов кишечного микробиома, *L. reuteri*, способен превращать L-гистидин в гистамин, который подавляет продукцию ФНО $\alpha$  через гистаминовые рецепторы 2 типа, расположенные на мембранах кишечного эпителия [55]. Помимо этого продуктами микробного метаболизма аминокислот являются ГАМК и путресцин [36]. Идентификация этих бактериальных биоактивных метаболитов свидетельствует об иммуномодуляторном эффекте метаболитов микробиома. В частности, противовоспалительные метаболиты аминокислот, генерируемые бифидобактериями и лактобактериями, могут уменьшать патологические проявления ожирения и диабета [9, 10, 17].

Таким образом, состав микрофлоры кишечника может оказывать влияние на состояние здоровья. Нутриенты и метаболиты, нарабатываемые микробиотой кишечника, способны модулировать проницаемость кишечного барьера, влиять на образование характерных для местного и системного иммунного ответа провоспалительных цитокинов. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что микрофлора кишечника принимает участие в развитии ожирения и сахарного диабета, модулируя энергетический обмен и характерный для этих состояний вялотекущий воспалительный процесс в инсулинзависимых тканях [48].

## Литература

1. Любецкая, А. В. Применение потоковой модели для изучения метаболизма *Escherichia coli* / А. В. Любецкая, Л. И. Рубанов, М. С. Гельфанд // *Биохимия* – 2006. – Т. 71. №11. – С.1544 – 1549.
2. Олескин, А. В. Нейрохимия, симбиотическая микрофлора и питание (биополитический подход) // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2009. – № 1. – С. 8–16.
3. Орешко, Л. С. Метаболические эффекты и их роль в функционировании желудочно-кишечного тракта у больных целиакией / Л. С. Орешко, М. С. Балагаева, Ю. С. Крылова, Н. В. Ратманова, Е. А. Соловьева // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2012. – №1, С. 27 – 28.
4. Шендеров, Б. А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: «ДеЛи принт», 2008. – 318 с.
5. Albenberg, L. G. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease / L. G. Albenberg, G. D. Wu // *Gastroenterology* – 2014. – Vol.146, N6. – P.1564 – 1572.
6. Artificial nutrition and intestinal mucosal barrier functionality / C. D. Anastasilakis et al. // *Digestion* – 2013 – Vol.88. – P. 193 – 208.
7. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact / S. Balzan et al. // *J Gastroenterol Hepatol* – 2007 – Vol. 22. – P. 464 – 471.
8. Bannai, M. Detection of dietary glutamate via gut–brain axis / M. Bannai, K.Torii // *J. Anim. Sci.* – 2013. – Vol. 91. – P. 1974 – 1981.
9. Cani, P. D. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota / P. D. Cani, N. M. Delzenne // *Curr Opin Pharmacol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 737–743.
10. Cani, P. D. Involvement of the gut microbiota in the development of low grade inflammation associated with obesity: focus on this neglected partner / P. D. Cani, N. M. Delzenne // *Acta Gastroenterol Belg.* – 2010. – Vol. 73. – P. 267–269.
11. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice / B. M. Carvalho, D. Guadagnini, D. M. Tsukumo et al. // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55. – P. 2823–2834.
12. Cantarel, B. L. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome / B. L. Cantarel, V. Lombard, B. Henrissat // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. 1 – 10.
13. Cheng, H. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. III. Entero-endocrine cells / H. Cheng, C. P. Leblond. // *Am J Anat.* – 1974. – Vol. 141. – P. 503–19.
14. Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function / M. Chichlowski, G. De Lartigue, J.B. German et al. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2012. – Vol. 55. – P. 321–327.
15. Circu, M. L. Intestinal redox biology and oxidative stress / M. L. Circu, T. Y. Aw // *Semin Cell Dev Biol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 729–737.
16. Systemic multicompartmental effects of the gut microbiome on mouse metabolic phenotypes / S. P. Claus, T. M. Tsang, Y. Wang et al. // *Mol Syst Biol.* – 2008. – Vol. 4. – P. 219 – 222.
17. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics / N. M. Delzenne, A. M. Neyrinck, F. Backhed et al. // *Nat Rev Endocrinol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 639–646.
18. Devaraj, S. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes / S. Devaraj,

## Literatura

1. Lyubeckaya, A. V. Primenenie potokovoj modeli dlya izucheniya metabolizma *Escherichia coli* / A. V. Lyubeckaya, L. I. Rubanov, M. S. Gel'fand // *Bioximiya* – 2006. – Т. 71. №11. – С.1544 – 1549.
2. Oleskin, A. V. Nejroximiya, simbioticheskaya mikroflora i pitanie (biopoliticheskij podxod) // *Gastroe'nterologiya Sankt-Peterburga*. – 2009. – № 1. – С. 8–16.
3. Oreshko, L. S. Metabolicheskie e'ffekty' i ix rol' v funkcionirovanii zheludochno-kishechnogo trakta u bol'ny'x celiakiej / L. S. Oreshko, M. S. Balagaeva, Yu. S. Kry'lova, N. V. Ratmanova, E. A. Solov'eva // *Gastroe'nterologiya Sankt-Peterburga*. – 2012. – №1, S. 27 – 28.
4. Shenderov, B. A. Funkcional'noe pitanie i ego rol' v profilaktike metabolicheskogo sindroma. M.: «DeLi print», 2008. – 318 s.
5. Albenberg, L. G. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease / L. G. Albenberg, G. D. Wu // *Gastroenterology* – 2014. – Vol.146, N6. – P.1564 – 1572.
6. Artificial nutrition and intestinal mucosal barrier functionality / C. D. Anastasilakis et al. // *Digestion* – 2013 – Vol.88. – P. 193 – 208.
7. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact / S. Balzan et al. // *J Gastroenterol Hepatol* – 2007 – Vol. 22. – P. 464 – 471.
8. Bannai, M. Detection of dietary glutamate via gut–brain axis / M. Bannai, K.Torii // *J. Anim. Sci.* – 2013. – Vol. 91. – P. 1974 – 1981.
9. Cani, P. D. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota / P. D. Cani, N. M. Delzenne // *Curr Opin Pharmacol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 737–743.
10. Cani, P. D. Involvement of the gut microbiota in the development of low grade inflammation associated with obesity: focus on this neglected partner / P. D. Cani, N. M. Delzenne // *Acta Gastroenterol Belg.* – 2010. – Vol. 73. – P. 267–269.
11. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice / B. M. Carvalho, D. Guadagnini, D. M. Tsukumo et al. // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55. – P. 2823–2834.
12. Cantarel, B. L. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome / B. L. Cantarel, V. Lombard, B. Henrissat // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. 1 – 10.
13. Cheng, H. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. III. Entero-endocrine cells / H. Cheng, C. P. Leblond. // *Am J Anat.* – 1974. – Vol. 141. – P. 503–19.
14. Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function / M. Chichlowski, G. De Lartigue, J.B. German et al. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2012. – Vol. 55. – P. 321–327.
15. Circu, M. L. Intestinal redox biology and oxidative stress / M. L. Circu, T. Y. Aw // *Semin Cell Dev Biol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 729–737.
16. Systemic multicompartmental effects of the gut microbiome on mouse metabolic phenotypes / S. P. Claus, T. M. Tsang, Y. Wang et al. // *Mol Syst Biol.* – 2008. – Vol. 4. – P. 219 – 222.
17. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics / N. M. Delzenne, A. M. Neyrinck, F. Backhed et al. // *Nat Rev Endocrinol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 639–646.
18. Devaraj, S. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes / S. Devaraj, P. Hemarajata, J. Versalovic // *Clin Chem.* – 2013. – Vol. 59.

- P. Hemarajata, J. Versalovic // *Clin Chem.* – 2013. – Vol. 59. – P. 617–628.
19. Available versus digestible amino acids – new stable isotope methods / R. Elango, C. Levesque, R. O. Bal et al. // *Brit.J.Nutr.* – 2012. – Vol. 108. – P. 306 – 314.
  20. Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice / J.J. Faith, N.P. McNulty, F.E. Rey et al. // *Science.* – 2011. – Vol. 333. – P. 101 – 104.
  21. Fonseka, A. Gut sensing mechanisms / A. Fonseka, J. Kaunitz // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – Vol. 11. – P. 442 – 447.
  22. Fuller, M. Determination of protein and amino acid digestibility in foods including implications of gut microbial amino acid synthesis // *Brit.J.Nutr.* – 2012. – Vol. 108. – P. 238 – 246.
  23. Fuller, M.F. Nitrogen cycling in the gut / M.F. Fuller, P.J. Reeds // *Annu Rev Nutr.* – 1998. – Vol. 18. – P. 385 – 411.
  24. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice / Z. Gao, J. Yin, J. Zhang et al. // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58. – P. 1509 – 1517.
  25. Endo-beta-N-acetylglucosaminidases from infant-gut associated bifidobacteria release complex N-glycans from human milk glycoproteins / D. Garrido, C. Nwosu, S. Ruiz-Moyano et al. // *Mol Cell Proteomics.* – 2012. – Vol. 11. – P. 775 – 785.
  26. Distinct ATOH1 and Neurog3 requirements define tuft cells as a new secretory cell type in the intestinal epithelium / F. Gerbe, J. H. van Es, L. Makrini et al. // *J Cell Biol.* – 2011. – Vol. 192. – P. 767 – 780.
  27. Gibbons, D. L. Mouse and human intestinal immunity: same ballpark, different D. L. Gibbons, J. Spencer, C. E. Harris et al. // *Intensive Care Med* – 1992. – Vol. 18. – P. 38 – 41.
  28. Gravitz, L. Microbiome: the critters within // *Nature.* – 2012. – V.485. – P.2–13.
  29. Höfer, D. Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of alpha-gustducin / D. Höfer, B. Puschel, D. Drenckhahn // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1996. – Vol. 93. P. 6631 – 6634.
  30. Hooper, L. V. Commensal host-bacterial relationships in the gut / L. V. Hooper, J. I. Gordon // *Science* – 2001. – Vol. 292. – P. 1115 – 1118.
  31. Hooper, L. V. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine / L. V. Hooper, T. Midtvedt, J. I. Gordon // *Annu Rev Nutr.* – 2002. – Vol. 22. – P.283–307.
  32. Huycke, M. M. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models / M. M. Huycke, H. R. Gaskins // *Exp Biol Med* – 2004. – Vol. 229. – P.586 – 597.
  33. The Immune Sensors of the Intestine / C. Jung, J.P. Hugot, F. Barreau et al. // *Int J Inflamm.* – 2010. – Article ID. – 823710. – p. 12.
  34. Kallus, S. J. The intestinal microbiota and obesity / S. J. Kallus, L. J. Brandt // *J Clin Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46. – P.16 – 24.
  35. Lack of correlation between failure of gut barrier function and septic complications after major upper gastrointestinal surgery / S. Kanwar, A. C. Windsor, F. Welsh et al. // *Ann Surg* – 2000. – Vol. 231. – P.88 – 95.
  36. Response to steroid treatment in anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia, stiff person syndrome and polyendocrinopathy / J. Y. Kim, E. J. Chung, J. H. Kim et al. // *Mov Disord.* – 2006. – Vol. 21. – P.2263 – 2264.
  37. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41) / I. Kimura, D. Inoue, T. Maeda et al. // *Proc Natl* – P. 617–628.
  19. Available versus digestible amino acids – new stable isotope methods / R. Elango, C. Levesque, R. O. Bal et al. // *Brit.J.Nutr.* – 2012. – Vol. 108. – R. 306 – 314.
  20. Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice / J.J. Faith, N.P. McNulty, F.E. Rey et al. // *Science.* – 2011. – Vol. 333. – P. 101 – 104.
  21. Fonseka, A. Gut sensing mechanisms / A. Fonseka, J. Kaunitz // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – Vol. 11. – P. 442 – 447.
  22. Fuller, M. Determination of protein and amino acid digestibility in foods including implications of gut microbial amino acid synthesis // *Brit.J.Nutr.* – 2012. – Vol. 108. – R. 238 – 246.
  23. Fuller, M.F. Nitrogen cycling in the gut / M.F. Fuller, P.J. Reeds // *Annu Rev Nutr.* – 1998. – Vol. 18. – P. 385 – 411.
  24. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice / Z. Gao, J. Yin, J. Zhang et al. // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58. – P. 1509 – 1517.
  25. Endo-beta-N-acetylglucosaminidases from infant-gut associated bifidobacteria release complex N-glycans from human milk glycoproteins / D. Garrido, C. Nwosu, S. Ruiz-Moyano et al. // *Mol Cell Proteomics.* – 2012. – Vol. 11. – P. 775 – 785.
  26. Distinct ATOH1 and Neurog3 requirements define tuft cells as a new secretory cell type in the intestinal epithelium / F. Gerbe, J. H. van Es, L. Makrini et al. // *J Cell Biol.* – 2011. – Vol. 192. – P. 767 – 780.
  27. Gibbons, D. L. Mouse and human intestinal immunity: same ballpark, different D. L. Gibbons, J. Spencer, C. E. Harris et al. // *Intensive Care Med* – 1992. – Vol. 18. – P. 38 – 41.
  28. Grayitz, L. Microbiome: the critters within // *Nature.* – 2012. – V.485. – P.2–13.
  29. Höfer, D. Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of alpha-gustducin / D. Höfer, B. Puschel, D. Drenckhahn // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1996. – Vol. 93. P. 6631 – 6634.
  30. Hooper, L. V. Commensal host-bacterial relationships in the gut / L. V. Hooper, J. I. Gordon // *Science* – 2001. – Vol. 292. – P. 1115 – 1118.
  31. Hooper, L. V. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine / L. V. Hooper, T. Midtvedt, J. I. Gordon // *Annu Rev Nutr.* – 2002. – Vol. 22. – P.283–307.
  32. Huycke, M. M. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models / M. M. Huycke, H. R. Gaskins // *Exp Biol Med* – 2004. – Vol. 229. – P.586 – 597.
  33. The Immune Sensors of the Intestine / C. Jung, J.P. Hugot, F. Barreau et al. // *Int J Inflamm.* – 2010. – Article ID. – 823710. – p. 12.
  34. Kallus, S. J. The intestinal microbiota and obesity / S. J. Kallus, L. J. Brandt // *J Clin Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46. – P.16 – 24.
  35. Lack of correlation between failure of gut barrier function and septic complications after major upper gastrointestinal surgery / S. Kanwar, A. C. Windsor, F. Welsh et al. // *Ann Surg* – 2000. – Vol. 231. – P.88 – 95.
  36. Response to steroid treatment in anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia, stiff person syndrome and polyendocrinopathy / J. Y. Kim, E. J. Chung, J. H. Kim et al. // *Mov Disord.* – 2006. – Vol. 21. – P.2263 – 2264.
  37. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41) / I. Kimura, D. Inoue, T. Maeda et al. // *Proc Natl*

- (GPR41) / I. Kimura, D. Inoue, T. Maeda et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2011. – Vol. 108. – P.8030 – 8035.
38. Increased intestinal permeability following blunt and penetrating trauma / B. Langkamp-Henken, T. B. Donovan, L. M. Pateet et al. // *Crit Care Med.* – 1995. – Vol. 23. – P.660 – 664.
39. Lipkin, M. Proliferation and differentiation of gastrointestinal cells // *Physiol Rev.* – 1973. – Vol. 53. – P.891 – 915.
40. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model / F. P. Martin, Y. Wang, N. Sprenger et al. // *Mol Syst Biol.* – 2008. – Vol. 4. – P.157.
41. Neish, A. S. Microbes in gastrointestinal health and disease // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136. – P.65 – 80.
42. Nijijima, A. Role played by vagal chemical sensors in the hepato-portal region and duodeno-intestinal canal: An electrophysiological study / A. Nijijima, K. Torii, H. Uneyama // *Chem. Senses* – 2005. – Vol. 30. – P.178 – 179.
43. Production of bioactive substances by intestinal bacteria as a basis for explaining probiotic mechanisms: bacteriocins and conjugated linoleic acid / E. F. O'Shea, P. D. Cotter, C. Stanton et al. // *Int J Food Microbiol.* – 2012. – Vol. 152. – P.189 – 205.
44. Ouellette, A. J. Paneth cell alpha-defensins in enteric innate immunity // *Cell Mol Life Sci.* – 2011. – Vol. 68. – P.2215 – 2229.
45. Development of the human infant intestinal microbiota / C. Palmer, E. M. Bik, D. B. DiGiulio et al. // *PLoS Biol.* – 2007. – Vol. 5. P. 177.
46. Rowlands, B. J. The gastrointestinal tract as a barrier in sepsis / B. J. Rowlands, C. V. Soong, K. R. Gardiner // *Br Med Bull.* – 1999. – Vol. 55. – P.196 – 211.
47. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. / T. Sato, J. H. van Es, H. J. Snippert et al. // *Nature.* – 2011. Vol. 469. – P. 415 – 418.
48. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill / T.J. Schuijt, T. van der Poll, W.M. de Vos et al. // *Trends Microbiol.* – 2013. – Vol. 21. – P. 221 – 229.
49. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont / J. L. Sonnenburg, J. Xu, D. D. Leip et al. // *Science.* – 2005. – Vol. 307. – P.1955 – 1959.
50. Specificity of polysaccharide use in intestinal bacteroides species determines diet-induced microbiota alterations / E. D. Sonnenburg, H. Zheng, P. Joglekar et al. // *Cell.* – 2010. – Vol. 141. – P.1241 – 1252.
51. Spradling, A. Stem cells find their niche / A. Spradling, D. Drummond-Barbosa, T. Kai // *Nature.* – 2001. – Vol. 414. – P.98 – 104.
52. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments / J. R. Swann, E. J. Want, F. M. Geier et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – Vol. 108. – P.4523 – 4530.
53. Tilg, H. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction / H. Tilg, A. Kaser // *J Clin Invest.* – 2011. – Vol. 121. – P.2126 – 2132.
54. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2 / G. Tolhurst, H. Heffron, Y. S. Lam et al. // *Diabetes.* – 2012. – Vol. 61. – P.364 – 371.
55. Histamine derived from probiotic lactobacillus reuteri suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling / C. M. Thomas, T. Hong, J. P. van Pijkeren et al. // *PLoS One.* – 2012. Vol. 7. – e31951.
56. Genome analysis of *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 reveals metabolic pathways for host-derived glycan foraging / F. Turrone, F. Bottacini, E. Foroni et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – Vol. 107. – P.19514 – 19519.
57. Luminal amino acid sensing in the rat gastric players; *Acad Sci U S A.* – 2011. – Vol. 108. – P.8030 – 8035.
38. Increased intestinal permeability following blunt and penetrating trauma / B. Langkamp-Henken, T. B. Donovan, L. M. Pateet et al. // *Crit Care Med.* – 1995. – Vol. 23. – P.660 – 664.
39. Lipkin, M. Proliferation and differentiation of gastrointestinal cells // *Physiol Rev.* – 1973. – Vol. 53. – P.891 – 915.
40. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model / F. P. Martin, Y. Wang, N. Sprenger et al. // *Mol Syst Biol.* – 2008. – Vol. 4. – P.157.
41. Neish, A. S. Microbes in gastrointestinal health and disease // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136. – P.65 – 80.
42. Nijijima, A. Role played by vagal chemical sensors in the hepato-portal region and duodeno-intestinal canal: An electrophysiological study / A. Nijijima, K. Torii, H. Uneyama // *Chem. Senses* – 2005. – Vol. 30. – P.178 – 179.
43. Production of bioactive substances by intestinal bacteria as a basis for explaining probiotic mechanisms: bacteriocins and conjugated linoleic acid / E. F. O'Shea, P. D. Cotter, C. Stanton et al. // *Int J Food Microbiol.* – 2012. – Vol. 152. – P.189 – 205.
44. Ouellette, A. J. Paneth cell alpha-defensins in enteric innate immunity // *Cell Mol Life Sci.* – 2011. – Vol. 68. – P.2215 – 2229.
45. Development of the human infant intestinal microbiota / C. Palmer, E. M. Bik, D. B. DiGiulio et al. // *PLoS Biol.* – 2007. – Vol. 5. P. 177.
46. Rowlands, B. J. The gastrointestinal tract as a barrier in sepsis / B. J. Rowlands, C. V. Soong, K. R. Gardiner // *Br Med Bull.* – 1999. – Vol. 55. – P.196 – 211.
47. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. / T. Sato, J. H. van Es, H. J. Snippert et al. // *Nature.* – 2011. Vol. 469. – P. 415 – 418.
48. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill / T.J. Schuijt, T. van der Poll, W.M. de Vos et al. // *Trends Microbiol.* – 2013. – Vol. 21. – P. 221 – 229.
49. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont / J. L. Sonnenburg, J. Xu, D. D. Leip et al. // *Science.* – 2005. – Vol. 307. – P.1955 – 1959.
50. Specificity of polysaccharide use in intestinal bacteroides species determines diet-induced microbiota alterations / E. D. Sonnenburg, H. Zheng, P. Joglekar et al. // *Cell.* – 2010. – Vol. 141. – P.1241 – 1252.
51. Spradling, A. Stem cells find their niche / A. Spradling, D. Drummond-Barbosa, T. Kai // *Nature.* – 2001. – Vol. 414. – P.98 – 104.
52. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments / J. R. Swann, E. J. Want, F. M. Geier et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – Vol. 108. – P.4523 – 4530.
53. Tilg, H. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction / H. Tilg, A. Kaser // *J Clin Invest.* – 2011. – Vol. 121. – P.2126 – 2132.
54. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2 / G. Tolhurst, H. Heffron, Y. S. Lam et al. // *Diabetes.* – 2012. – Vol. 61. – P.364 – 371.
55. Histamine derived from probiotic lactobacillus reuteri suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling / C. M. Thomas, T. Hong, J. P. van Pijkeren et al. // *PLoS One.* – 2012. Vol. 7. – e31951.
56. Genome analysis of *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 reveals metabolic pathways for host-derived glycan foraging / F. Turrone, F. Bottacini, E. Foroni et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – Vol. 107. – P.19514 – 19519.
57. Luminal amino acid sensing in the rat gastric players;

57. Luminal amino acid sensing in the rat gastric players; different rules, same score / H. Uneyama, A. Nijijima, A. San Gabriel et al. // *Mucosal Immunol.* – 2011. – Vol. 4. – P.148 – 157.

58. Zhao, L. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare / L. Zhao, J. Shen // *J. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 149. – P.183 – 190.

59. Peptide YY and proglucagon mRNA expression patterns and regulation in the gut / J. Zhou, M. Hegsted, K.L. McCutcheon et al. // *Obesity.* – 2006. – Vol. 14. – P.683 – 689.

60. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates / E. G. Zoetendal, J. Raes, B. van den Bogert et al. // *ISME J.* – 2012. – Vol. 6. – P.1415 – 1426.

different rules, same score / H. Uneyama, A. Nijijima, A. San Gabriel et al. // *Mucosal Immunol.* – 2011. – Vol. 4. – P.148 – 157.

58. Zhao, L. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare / L. Zhao, J. Shen // *J. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 149. – P.183 – 190.

59. Peptide YY and proglucagon mRNA expression patterns and regulation in the gut / J. Zhou, M. Hegsted, K.L. McCutcheon et al. // *Obesity.* – 2006. – Vol. 14. – P.683 – 689.

60. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates / E. G. Zoetendal, J. Raes, B. van den Bogert et al. // *ISME J.* – 2012. – Vol. 6. – P.1415 – 1426.

## HUMAN GUT MICROBES AND ITS INFLUENCE ON METABOLISM

*Sheybak V.M.*

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

*This review presents the current understanding of the intestinal microbiota and its effect on the metabolism of the body. The information about the structure of the intestinal barrier and functions of its cellular elements is given. The dependence of the structure of microbial community on nutrients entering the gastrointestinal tract is shown. The influence of microbial imbalance on the production of free fatty acids, amino acids and other biologically active compounds in the gut, and the delivery of them into the human body may influence the course of pathological processes. We discuss the possibility of nutrients and metabolites accumulated by intestinal microflora to modulate the permeability of the intestinal barrier, influence the formation of pro-inflammatory cytokines which are specific for local and systemic immune response.*

**Key words:** intestine, microbiome, metabolism.

Адрес для корреспонденции: e-mail: vsheibak@gmail.com

Поступила 16.03.2015