

Патогенетическая взаимосвязь микробиоты ротовой полости и ожирения у детей и подростков

Ю.Г. Самойлова¹, О.А. Олейник¹, Д.А. Кудлай^{2,3}, Е.В. Саган¹, Н.С. Денисов¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Pathogenetic relationship of oral microbiota and obesity in children and adolescents

Yu.G. Samoilova¹, O.A. Oleynik¹, D.A. Kudlay^{2,3}, E.V. Sagan¹, N.S. Denisov¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²NRC Institute of Immunology FMBA, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

В представленном обзоре обобщены данные зарубежных исследований о связи таксономического разнообразия микробиоты ротовой полости и изменений ее состава с развитием компонентов метаболического синдрома при ожирении у детей. Эта информация представляет научный интерес с точки зрения поиска новых мишеней и возможных способов консервативного воздействия с целью предотвращения и терапии ожирения через поддержание микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: дети и подростки, детское ожирение, сахарный диабет 2-го типа, микробиота, метаболическая активность, микробиом полости рта.

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Кудлай Д.А., Саган Е.В., Денисов Н.С. Патогенетическая взаимосвязь микробиоты ротовой полости и ожирения у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 38–41. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-38-41

The review summarizes the data of foreign studies on the relationship of the taxonomic diversity of the oral microbiota and changes in its composition with the development of the metabolic syndrome in children with obesity. This information is of scientific interest from the point of view of the search for new targets and possible ways of conservative treatment in order to prevent and treat obesity through maintaining the microflora of the gastrointestinal tract.

Key words: children and adolescents, children's obesity, type 2 diabetes mellitus, microbiota, metabolic activity, oral microbiome.

For citation: Samoilova Yu.G., Oleynik O.A., Kudlay D.A., Sagan E.V., Denisov N.S. Pathogenetic relationship of oral microbiota and obesity in children and adolescents. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 38–41 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-38-41

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Самойлова Юлия Геннадьевна — д.м.н., зав. кафедрой детских болезней, проф. кафедры эндокринологии и диабетологии, рук. центра клинических исследований Сибирского государственного медицинского университета; глав. специалист Департамента здравоохранения Томской области по медицинской профилактике, ORCID: 0000-0002-2667-4842 e-mail: samoilova_y@inbox.ru

Олейник Оксана Алексеевна — к.м.н., доц. кафедры эндокринологии и диабетологии, эксперт центра клинических исследований Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2915-384X

Саган Елена Викторовна — асс. кафедры детских болезней Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5434-4429

Денисов Никита Сергеевич — ст. лаборант кафедры общей биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1025-1674 634050 Томск, Московский тракт, д. 2

Кудлай Дмитрий Анатольевич — д.м.н., проф. кафедры фармакологии Института фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; вед. науч. сотр. лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 Государственного научного центра Института иммунологии ФМБА России, ORCID: 0000-0003-1878-4467

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Ожирение — хронический воспалительный процесс, вызывающий метаболические осложнения и влияющий на весь организм [1–3]. Недавно было доказано, что в развитии связанного с ожирением метаболического воспаления дополнительно участвуют иммунная система кишечника и бактерии, рост которых изменяется, в том числе под влиянием нездорового питания, и может представлять собой терапевтические мишени для коррекции [2, 4]. Роль микробиоты кишечника в ожирении частично определяют по результатам обсервационных исследований, в которых отмечается дисбиоз у лиц, страдающих ожирением, по сравнению с лицами с нормальной массой тела при перекрестной оценке. Имеется достаточно данных о связи ожирения и нарушения микробиоты у взрослых людей, но о детях такие данные только начинают накапливаться.

На современном этапе изучается состав микробиоты не только кишечника, но и других биотопов (локусов) в организме человека, и появляются все больше работ, в которых исследуется связь изменения микробиома полости рта с развитием ожирения [5]. Например, в бактериальном микробиоме грудного

молока и детской слюны у мексикано-американских женщин и детей с низким уровнем дохода *Streptococcus* доминировали как в грудном молоке, так и в слюне у большинства субъектов [6]. *Staphylococcus* обнаруживался преимущественно в пробах молока, в то время как *Prevotella* был более распространен в детской слюне. Статистически значимых взаимосвязей между материнским и детским микробиомами или между детским микробиомом и индексом массы тела ребенка не наблюдалось. Тем не менее повышенный индекс массы тела перед беременностью коррелировал как с более низким содержанием *Streptococcus*, так и с более высоким микробным разнообразием в грудном молоке. Оценки разнообразия были в значительной степени похожи на данные других когорт или детей из семей с низким уровнем дохода. Эти данные могут послужить основой для будущих исследований, направленных на выяснение связи между микробиотой в раннем возрасте и здоровьем детей.

Работа J. Troisi и соавт. [7] показала, что детское ожирение и связанные с ним заболевания печени и метаболический синдром, по-видимому, имеют четкие метаболические характеристики состава секрета слюнных желез. В этом пилотном исследовании были получены данные о метаболитах, участвующих в обмене энергии, аминокислот и органических кислот, а также о метаболизме кишечных бактерий, возможно, отражающем диету, показаны пути синтеза жирных кислот и строгое взаимодействие между микробиотой и кишечными метаболитами. Более того, это первое исследование, которое продемонстрировало потенциальную пользу слюны для определения метаболической характеристики детского ожирения и связанных с ним гепатометаболических сопутствующих заболеваний. В обзоре, предложенном I. Roa и соавт. [8], представлены современные точки зрения относительно влияния ожирения на здоровье слюнных желез и обсуждается связь между ожирением и разрушением зубов, такими заболеваниями, как пародонтоз и ксеростомия. Ожирение в детском и подростковом возрасте считается наиболее распространенным нарушением питания, при котором пищевое поведение представляет собой один из важных факторов влияния. Многие аспекты влияют на пищевое поведение, но вкус считается основным предиктором. Имеющиеся данные литературы о корреляции ожирения, вкусовой чувствительности и поведенческих настроений, таких как пищевая неофобия (патологический страх перед новыми продуктами), у детей и подростков противоречивы.

В исследовании С. Mameli и соавт. [9] высказано предположение о том, что оральные бактерии могут играть возможную роль в развитии ожирения, а также в восприятии вкуса. Сравнивали вкусовую чувствительность, состав микробиоты слюны и пищевую неофобию у детей и подростков с ожирением и без него. Результаты показали, что дети с ожирением обладали значительно меньшей способностью правильно

определять вкусовые особенности пищи и характеризовались меньшим количеством грибовидных сосочков по сравнению с субъектами с нормальной массой тела. Различия в экологических показателях микробного альфа-разнообразия (разнообразия в пределах одного сообщества) обнаружены у субъектов с ожирением и с нормальной массой тела. Более того, независимо от состояния питания некоторые бактериальные роды, по-видимому, различались у субъектов с различной чувствительностью. Потенциал этого междисциплинарного подхода может помочь лучше понять сенсорные и микробиологические факторы, связанные с увеличением массы тела.

В работе S.C. Raju и соавт. [10] показаны гендерные связи между микробиотой слюны и индексом массы тела у 900 финских детей в возрасте 11–14 лет с использованием секвенирования 16S рРНК. Основная микробиота слюны состояла из 14 родов, которые присутствовали более чем у 95% детей Финляндии. Профили микробиоты слюны были гендерно-специфичными с более высоким альфа-разнообразием у мальчиков. Альфа-разнообразие отличалось между девочками с нормальной и избыточной массой тела, а также между мальчиками с нормальной массой тела и с ожирением. Состав был разным между девочками с нормальной массой тела и с ожирением, в отличие от мальчиков. Профили относительной численности различались в зависимости от размера тела. Уменьшение количества комменсальных бактерий слюны наблюдалось во всех вариантах увеличения массы тела по сравнению с таковым у детей с нормальной массой тела. Примечательно, что относительная численность бактерий, связанных с *Veillonella*, *Prevotella*, *Selenomonas* и *Streptococcus*, была снижена у детей с ожирением. Таким образом, разнообразие и состав микробиоты слюны были в значительной степени связаны с размером тела и полом у финских детей.

Изучаются изменения состава кишечной и оральной микробиоты у взрослых и подростков, их влияние на увеличение массы тела у маленьких детей. В исследовании S.J. Craig и соавт. [11] проанализирована кишечная и оральная микробиота у 226 двухлетних детей методом секвенирования гена 16S рРНК. Массу тела и длину тела измеряли в 7 временных точках и использовали эти данные для идентификации детей с быстрым увеличением массы тела (весомый фактор риска развития детского ожирения) и для получения кривых роста с помощью инновационных методов анализа функциональных данных. Было показано, что кривые роста были отрицательно связаны с разнообразием и положительно — с отношением *Firmicutes*-к-*Bacteroidetes* в оральной микробиоте. Была продемонстрирована связь между микробиотой кишечника и ростом ребенка, даже после учета влияния диеты на микробиоту. Было идентифицировано несколько бактериальных родов, связанных с детскими моделями роста. Эти результаты

позволили предположить, что к 2 годам микробиота полости рта у детей с быстрым увеличением массы тела уже начала выявлять паттерны, часто наблюдаемые у взрослых с ожирением. Кроме того, было предположено, что микробиота кишечника в возрасте 2 лет не имеет характерных изменений в зависимости от характера питания, данные изменения появляются на более поздних этапах жизни.

В работе Р. León-Mimila и соавт. [12] исследовалась связь между количеством копий гена амилазы с низким содержанием в слюне (*AMY1*) и увеличением *Prevotella* у мексиканских детей и взрослых с ожирением. Последние данные свидетельствуют, что этот фермент может влиять на состав кишечной микробиоты за счет расщепления углеводов, главным образом крахмала [12]. Полногеномный поиск ассоциаций выявил варианты числа копий (Copy number variation, CNV), связанные с ожирением в хромосомных областях 1p31.1, 10q11.22, 11q11, 16p12.3 и недавно в 1p21.1, который содержит ген амилазы слюны (*AMY1*). Цель исследования состояла в оценке связи между вариациями числа копий генов в указанных хромосомных областях и развитием ожирения у 921 мексиканского ребенка и 920 взрослых и анализе взаимосвязи количества копий гена *AMY1* и составом микробиоты кишечника. Только в детской популяции была получена взаимосвязь между ожирением и вариацией числа копий генов в хромосомной области 1q11, в то время как количество копий гена *AMY1* было связано с ожирением в обеих возрастных группах. Более того, анализ кишечной микробиоты выявил положительную корреляцию между количеством копий гена *AMY1* и распространенностью *Prevotella*. Этот род имеет ферменты и кластеры генов, необходимые для разложения и утилизации сложных полисахаридов. Это первое исследование, в котором проанализирована связь этих 5 CNV в популяции мексиканцев и сообщена корреляция между числом копий гена *AMY1* и кишечной микробиотой у людей.

Дисбиоз микробиоты полости рта связан с различными местными и системными заболеваниями человека, такими как кариес, пародонтоз, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. Бактериальный состав может зависеть от возраста, состояния полости рта, диеты и географии, хотя информация о естественных изменениях, обнаруженных среди населения, все еще отсутствует. Z.M. Burcham и соавт. [13] в исследовании использовали краудсорсинговую модель для получения данных о пероральном бактериальном составе от гостей в Денверском музее природы и науки, чтобы определить, являются ли ранее подозреваемые ассоциации оральных микробиомов, связанные с демографией, образом жизни и/или генетикой человека, достаточно надежными и обобщаемыми, чтобы быть использованными для обнаружения в общей популяции. Было обнаружено, что бактериальный состав

в микробиомах молодежи более разнообразен по сравнению с таковым у взрослых. Оральные микробиомы взрослых были в основном ответственны за влияние на здоровье полости рта, в то время как микробиомы молодых людей ответственны за массу тела. Оральный патоген *Treponema* чаще выявлялся у взрослых, давно не посещавших стоматолога, а также у подростков с ожирением. Кроме того, оральные микробиомы от участников одного и того же семейства были больше похожи друг на друга, чем на оральные микробиоты от не связанных между собой лиц [13].

Микробиота слюны меняется, например, при высокой концентрации глюкозы в слюне. Авторы исследования связывают ожирение и сахарный диабет 2-го типа с изменениями в оральном разнообразии бактерий и их количестве. Неизвестно, являются ли эти изменения частью этиологии сахарного диабета 2-го типа или одним из ее последствий. J.M. Goodson и соавт. [14] измеряли концентрацию глюкозы, количество бактерий и относительную частоту 42 видов бактерий в образцах цельной слюны от 8173 кувейтских подростков [14]. Общая бактериальная нагрузка слюны снижалась с увеличением концентрации глюкозы в слюне. Предполагается, что гипергликемия из-за ожирения и/или сахарного диабета 2-го типа приводит к увеличению концентрации глюкозы в слюне и последующему подкислению полости рта, что вызывает генерализованное нарушение микробиома полости рта. Это дает основание для наблюдения, что гипергликемия связана с повышенным риском эрозии зубов, кариеса и гингивита. Пришли к выводу, что увеличение концентрации глюкозы в слюне у подростков может быть предсказано по микробному разнообразию или частоте бактерий в слюне и что изменения в микробном составе полости рта, наблюдаемые у подростков с развивающимся метаболическим заболеванием, могут быть следствием гипергликемии. В то же время требуются дальнейшие исследования, которые позволят выяснить полезность анализа бактериальной нагрузки слюны и частоты видов в качестве предикторов гипергликемии и/или сахарного диабета 2-го типа.

Заключение

Таким образом, в связи с актуальностью поиска новых терапевтических мишеней для профилактики и коррекции компонентов формирующегося с детства метаболического синдрома, изучение состава и метаболической активности микробиоты пищеварительной системы, начиная с полости рта, в аспекте связи с развитием ожирения, возникновением дисгликемии и нарушений пищевого поведения, представляет научный интерес и требует накопления большего количества данных для последующего обобщения и анализа с точки зрения их практической значимости.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Johnson A.M., Olefsky J.M. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 2013; 152(4): 673–684. DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.041
2. Winer D.A., Luck H., Tsai S., Winer S. The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metab* 2016; 23(3): 413–426. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.01.003
3. Самойлова Ю.Г., Филиппова Т.А., Олейник О.А., Кудлай Д.А., Сиволобова Т.В., Саган Е.В., Дираева Н.М. Особенности нарушений углеводного обмена на фоне ожирения у детей и подростков. *Врач* 2020; 31(9): 78–83. [Samoilova Yu.G., Filippova T.A., Oleynik O.A., Kudlay D.A., Sivolobova T.V., Sagan E.V., Diraeva N.M. Features of carbohydrate metabolism disorders against the background of obesity in children and adolescents. *Vrach* 2020; 31(9): 78–83. (in Russ.)]
4. Sanz Y., Moya-Pérez A. Microbiota, inflammation and obesity. *AdvExp Med Biol* 2014; 817: 291–317. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_14
5. Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Саган Е.В., Денисов Н.С., Ворожцова И.Н., Кудлай Д.А., Канская Н.В. Микробиота и метаболическое программирование ожирения у детей. *Педиатрия*. 2020; 99(1): 209–216. [Samoilova Yu.G., Oleynik O.A., Sagan E.V., Denisov N.S., Vorozhova I.N., Kudlay D.A., Kanskaya N.V. Microbiota and metabolic programming of obesity in children. *Pediatrics* 2020; 99(1): 209–216. (in Russ.)]
6. Davé V., Street K., Francis S., Bradman A., Riley L., Eskenazi B. et al. Bacterial microbiome of breast milk and child saliva from low-income Mexican-American women and children. *Pediatr Res* 2016; 79(6): 846–854. DOI: 10.1038/pr.2016.9
7. Troisi J., Belmonte F., Bisogno A., Pierri L., Colucci A., Scallia G. et al. Metabolomic Salivary Signature of Pediatric Obesity Related Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2019; 11(2): 274. DOI: 10.3390/nu11020274
8. Roa I., Del Sol M. Obesity, salivary glands and oral pathology. *Colomb Med (Cali)* 2018; 49(4): 280–287. DOI: 10.25100/cm.v49i3.3919
9. Mameli C., Cattaneo C., Panelli S., Comandatore F., Sangiorgio A., Bedogni G. et al. Taste perception and oral microbiota are associated with obesity in children and adolescents. *PLoS One* 2019; 14(9): e0221656. DOI: 10.1371/journal.pone.0221656
10. Raju S.C., Lagström S., Ellonen P., de Vos W.M., Eriksson J.G., Weiderpass E. et al. Gender-Specific Associations Between Saliva Microbiota and Body Size. *Front Microbiol* 2019; 10:767. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00767
11. Craig S.J., Blankenberg D., Parodi A.C., Paul I.M., Birch L.L., Savage J.S. et al. Child Weight Gain Trajectories Linked To Oral Microbiota Composition. *Sci Rep* 2018; 8(1): 14030. DOI: 10.1038/s41598-018-31866-9
12. León-Mimila P., Villamil-Ramírez H., López-Contreras B.E., Morán-Ramos S., Macías-Kauffer L.R., Acuña-Alonzo V. et al. Low Salivary Amylase Gene (AMY1) Copy Number Is Associated with Obesity and Gut Prevotella Abundance in Mexican Children and Adults. *Nutrients* 2018; 10(11): 1607. DOI: 10.3390/nu10111607
13. Burcham Z.M., Garneau N.L., Comstock S.S., Tucker R.M., Knight R., Metcalf J.L. et al. Patterns of Oral Microbiota Diversity in Adults and Children: A Crowdsourced Population Study. *Sci Rep* 2020; 10(1): 2133. DOI: 10.1038/s41598-020-59016-0
14. Goodson J.M., Hartman M.L., Shi P., Hasturk H., Yaskell T., Vargas J. et al. The salivary microbiome is altered in the presence of a high salivary glucose concentration. *PLoS One* 2017; 12(3): e0170437. DOI: 10.1371/journal.pone.0170437

Поступила: 21.04.21

Received on: 2021.04.21

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.