



# Роль микробиоты в развитии сахарного диабета 2 типа и ожирения, а также возможные пути коррекции

В рамках VIII Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» 22 мая 2019 г. при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» состоялся симпозиум, посвященный роли микробиоты в развитии сахарного диабета 2 типа и ожирения, а также поиску возможных путей ее коррекции. Ведущие российские эксперты в области гастроэнтерологии и эндокринологии обсудили современные проблемы лечения сахарного диабета, особенности состава и функций микробиоты человека, а также влияние микробиоты на развитие метаболических нарушений. Особое внимание участники симпозиума уделили препаратам, действие которых направлено на коррекцию гипергликемии и метаболических нарушений через модуляцию состава микробиоты.



Д.м.н., профессор  
М.Д. Ардатская

Открыла симпозиум д.м.н., профессор кафедры терапии и гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ Мария Дмитриевна АРДАТСКАЯ сообщением о роли микробиоты в поддержании жизненно важных функций организма. Она отметила, что последние десятилетия вопросы влияния микробиоты на организм человека вызывают все больший интерес медицинской общественности. Разрабатываются новые направления терапии

## Системные функции микробиоты

различных заболеваний, основанные на знаниях о микробиоме, такие как трансплантация микробиома, использование пробиотиков, пребиотиков и контрабиотиков. Ученые продолжают изучать взаимодействие «хозяин – микробиом», разрабатывают антибиотики нового поколения.

Микробиота, или микробиом, – собирательное название микроорганизмов, находящихся в симбиозе с организмом человека. В человеческом организме обитает свыше 10 000 видов разных микроорганизмов. Геном человека содержит около 22 000 генов, микробиом добавляет еще около 8 млн уникальных бактериальных генов. Таким образом, генов бактерий в 360 раз больше, чем человеческих.

Говоря о научных достижениях XXI в., необходимо напомнить, что они основаны на открытиях в области микробиологии и медицины прежних лет. Еще в начале XX в. И.И. Мечников говорил о том, что «многочисленные и разнообразные ассоциации микроорганизмов, на-

селяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют его физическое и духовное здоровье».

Последние данные свидетельствуют, что численность микроорганизмов в организме человека более  $10^{13}$ – $10^{15}$ . Общая масса всей микробиоты составляет 1–3% массы тела. Популяционный состав превышает 10 000–30 000 видов (70 000 штаммов), из них только 10% можно культивировать. В составе микробиома человека преобладают представители филов *Bacteroides* (грамнегативные бактерии, принадлежащие к почти двадцати родам) и *Firmicutes* (грамположительные бактерии, принадлежащие к более чем 200 родам), за которыми следуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Archaea*. При этом выделяют три энтеротипа – *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*. Наибольшее количество микроорганизмов обитает в толстой кишке, что составляет около 70% микроорганизмов, населяющих организм человека<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 5. С. 13–50.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Основными характеристиками микробиоты являются видовое разнообразие, функциональная избыточность и стабильность. Считается, что человек в большей степени сообщество прокариотических, чем эукариотических клеток. Генный состав бактерий доминирует над собственными генами человека. На замену всех эукариотических клеток требуется не менее 20–25 лет. За это время все симбиотические микроорганизмы заменяются не менее пяти-шести раз. Как известно, 80% всей энергии человека образуется в митохондриях эукариотических клеток, 20% – кишечные микроорганизмы. При этом 90% энергии, требуемой для функционирования клеток пищеварительного тракта, поставляют именно кишечные бактерии. Безусловно, с биоразнообразием тесно связаны еще две ключевые характеристики микробиоты – стабильность и функциональная избыточность. Биоразнообразие повышает устойчивость микробных сообществ в отношении различного рода экологических факторов, как абиотических, так и биотических, в том числе антропогенных. Стабильность (устойчивость) микробиоты во многом определяется состоянием ее ключевых видов, составляющих так называемое ядро микробиоты<sup>2</sup>. Применительно к микробиоте кишечника функциональная избыточность – это возможность выполнения сходных метаболических функций филогенетически различными микроорганизмами, то есть фактически возможность замещения одних видов другими без потери функции. Микробная экосистема кишечника обладает высокой степенью функциональной избы-

точности, биологический смысл которой заключается в поддержании функциональной стабильности микробиоты, обеспечивающей ей определенные эволюционные преимущества во взаимоотношениях с организмом хозяина<sup>3</sup>. Накопленные данные свидетельствуют, что для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) типичны 1000–1150 видов бактерий. Каждый человек имеет набор из 160 типичных бактерий, 75% видов бактерий являются общими для 50% людей. При этом 57 видов бактерий встречаются более чем у 90% людей<sup>4</sup>. Что касается филонетаболического ядра микробиоты кишечника, как минимум половина родов, претендующих на ключевые позиции, относятся к бутират-продуцирующим микроорганизмам, остальные являются продуцентами еще двух основных короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) (ацетата, пропионата), а также важнейших интермедиаторов метаболизма – лактата, сукцината и формиата<sup>5</sup>. На сегодняшний день в зависимости от особенностей бактериального кода можно определить риск развития разных заболеваний. По превалированию в определенном филуме микроорганизмов выделяют энтеротипы. У пациентов с энтеротипом *Bacteroides* отмечают низкий риск развития ожирения. Пациенты с *Prevotella* более подвержены риску образования язв. Наличие *Ruminococcus* ассоциируется с повышением риска развития сахарного диабета (СД). Микробиом играет важную роль при функциональных заболеваниях ЖКТ, ожирении и СД, при болезнях сердца, бронхиальной астме и рассеянном склерозе, а также при неврологических состояниях, в частности аутизме<sup>6</sup>.

Как было сказано ранее, состав бактериома ЖКТ меняется на протяжении всей жизни человека. Помимо энергетической микробиота выполняет защитную и метаболическую функции. Фактически она задействована во всех основных обменных процессах.

Свои функции микробиота осуществляет путем внутриклеточных, дистанционных и контактных взаимодействий. При внутриклеточных взаимодействиях достигается эффект обмена клеточным материалом. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее «своей» для иммунной системы макроорганизма. Эпителиальные клетки в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены. Белки TLR и NOD запускают неспецифический и специфический иммунный ответ. Вследствие контактного взаимодействия нормальная микрофлора подавляет воспалительные реакции и тормозит определенные пути передачи сигнала, тем самым поддерживая кишечный гомеостаз<sup>7</sup>. Дистанционное взаимодействие реализуется через ряд метаболитов и компонентов клеток микробиоты, играющих роль регуляторов, медиаторов (сигнальные молекулы). Знание структуры того или иного метаболита микрофлоры, путей реализации его функций в различных биохимических процессах позволяет разработать методы таргетного лечения ряда заболеваний. Сегодня в арсенале врачей появился новый класс препаратов – метабิโอтики. Они содержат продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов. Наиболее эффективными являются такие низкомолекулярные

эндокринология

<sup>2</sup> Martínez I., Muller C.E., Walter J. Long-term temporal analysis of the human fecal microbiota revealed a stable core of dominant bacterial species // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 7. ID e69621.

<sup>3</sup> Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins // Nature. 2009. Vol. 457. № 7228. P. 480–484.

<sup>4</sup> Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing // Nature. 2010. Vol. 464. № 7285. P. 59–65.

<sup>5</sup> Rey F.E., Faith J.J., Bain J. et al. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285. № 29. P. 22082–22090.

<sup>6</sup> Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. 2011. Vol. 473. № 7346. P. 174–180.

<sup>7</sup> Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабิโอтики в коррекции микробиологических нарушений кишечника // Медицинский совет. 2015. № 13. С. 94–99.



метаболиты, как КЖК. При этом масляная кислота (бутират) – одна из основных КЖК, продуцируемых индигенной микрофлорой. Роль кишечной микрофлоры заключается в синтезе необходимого количества КЖК в нужной пропорции. Уровень и соотношение КЖК являются важным параметром кишечного гомеостаза, который должен поддерживаться в заданном диапазоне. Таким образом, низкомолекулярные соединения микробного происхождения всегда присутствуют в биологических жидкостях как здорового, так и больного человека. Нарушение гомеостаза этих молекул служит фактором риска развития разных заболеваний. Как отметила профессор М.Д. Ардатская, с дисбиозом и повышенной проницаемостью кишечного барьера ассоциированы такие заболевания, как патологии поджелудочной железы, метаболический синдром, ожирение, болезни сердца, СД. По данным исследований, наиболее частыми проявлениями гастроэнтерологической формы диабетической автономной нейропатии являются заболевания пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Установлена ассоциация метаболического синдрома, СД и нарушения микробиоты кишечника. При этом микрoэкологические нарушения являются стереотипными<sup>8,9</sup>. На сегодняшний день доказана роль КЖК (уксусная, пропионовая и масляная кислоты) в регуляции углеводного и липидного обмена. Масляная кислота вовлекается в синтез жирных кислот и липидов. Изменение содержания КЖК в сыроворотке крови отражает нарушение

липидного обмена, а именно нарушение обмена стероидов, к которым относятся холестерин, триглицериды и желчные кислоты. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что масляная кислота может способствовать предотвращению развития ожирения и снижению инсулинорезистентности. Среди механизмов действия масляной кислоты усиление расхода энергии клеткой за счет усиления функции митохондрий, подавление экспрессии ключевых генов, ответственных за биосинтез холестерина в кишечнике, активация клеток бурой жировой ткани, которая расщепляет белую жировую ткань и препятствует ожирению. Нормальная микробиота кишечника поддерживает оптимальную продукцию гормонов инкретинового ряда в ответ на прием пищи, передачу сигнала по блуждающему нерву и контроль гликемии. Нарушение баланса кишечной микробиоты может являться причиной развития резистентности к инкретинам (глюкагоноподобному пептиду 1 (ГПП-1))<sup>10,11</sup>. В некоторых работах доказано существование гомологов человеческого фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) у комменсальных бактерий (*Prevotella*, *Lactobacillus*). В исследованиях на животных наблюдалась значительная ДПП-4-подобная активность в клетках микробиоты. Предполагается, что ДПП-4-подобная активность, закодированная в интестинальном микробиоме, может представлять новый механизм модулирования пищеварения, метаболизма и поведения организма хозяина<sup>12</sup>.

Коррекция нарушений микробиоты кишечника прежде всего включает соблюдение рекомендаций по диете, лечение патологии, приведшей к их развитию, деконтаминацию условно патогенной флоры, восстановление эубиоза, поддерживающую терапию основного заболевания. В ряде работ отмечено, что кишечная микробиота, рост которой селективно стимулируется пищевыми волокнами, улучшает течение СД 2 типа<sup>13</sup>. В то же время доказано положительное влияние терапии метформином и ингибиторами ДПП-4 на микробиоту кишечника. Так, применение ингибиторов ДПП-4 приводило к увеличению доли бактерий, продуцирующих КЖК, изменению соотношения бактериальных сообществ и коррекции дисбиоза при СД 2 типа. Для восстановления эубиоза наиболее эффективным средством являются пребиотики. Это вещества немикробного происхождения, способные оказывать регулирующее влияние на кишечную микрофлору через селективную стимуляцию роста или усиление метаболической активности представителей нормальной микрофлоры. Основными представителями пребиотиков являются натуральные пищевые волокна (псиллиум), олигосахариды натурального (инулин) или искусственного происхождения (лактитол, лактулоза), кальция пантотенат, парааминобензойная кислота, лизоцим. Растворимые волокна, такие как псиллиум, могут связывать желчные кислоты в кишечнике и способствовать выведению холестерина. При прохождении по кишечнику пищевые волокна формиру-

<sup>8</sup> Sellin J.H., Chang E.B. Therapy insight: gastrointestinal complications of diabetes – pathophysiology and management // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 5. № 3. P. 162–171.

<sup>9</sup> Полунина Т.Е. Патология желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011. № 5. С. 12–18.

<sup>10</sup> Grasset E., Puel A., Charpentier J. et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces GLP-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism // Cell. Metab. 2017. Vol. 25. № 5. P. 1075–1090.

<sup>11</sup> Claus S.P. Will gut microbiota help design the next generation of GLP-1-based therapies for type 2 diabetes? // Cell Metab. 2017. Vol. 26. № 1. P. 6–7.

<sup>12</sup> Olivares M., Schüppel V., Hassan A.M. et al. The potential role of the dipeptidyl peptidase-4-like activity from the gut microbiota on the host health // Front. Microbiol. 2018. Vol. 9. P. 1900.

<sup>13</sup> Zhao L., Zhang F., Ding X. et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes // Science. 2018. Vol. 359. № 6380. P. 1151–1156.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

ют матрикс, физико-химические свойства которого обуславливают удержание воды, катионообменные и адсорбционные эффекты, чувствительность к бактериальной ферментации в толстой кишке. В желудке под влиянием пищевых волокон замедляется эвакуация пищи, что создает более длительное чувство насыщения, ограничивает потребление высокоэнергетизированной пищи и способствует снижению избыточной массы тела<sup>7</sup>. По словам докладчика, одним из перспективных направлений в области коррекции микробиоты человека является реализация концепции метабиотического воздействия. Это принципиально новый подход к предотвращению

и ликвидации хронического дефицита низкомолекулярных биологически и фармакологически активных микробных соединений за счет внедрения в медицинскую практику и в продукты функционального питания метабиотиков. С помощью метаболитов – продуктов жизнедеятельности пробиотических микроорганизмов – можно лечить не только гастроэнтерологическую патологию, но и, возможно, болезнь Альцгеймера. В реальной клинической практике для поддержания гомеостаза в толстой кишке применяют метаболит бутират, комбинированный с инулином. Применение масляной кислоты способствует купированию воспаления, восстановлению защитного

барьера слизистой толстой кишки, снижению окислительного стресса и профилактике колоректального канцерогенеза.

Подводя итог, профессор М.Д. Ардатская подчеркнула, что многие заболевания печени и нарушения обмена веществ, включая СД 2 типа, характеризуются определенными изменениями микробиоты кишечника. Персонализированная медицина, основанная на данных о микробиоте кишечника, может помочь спрогнозировать ответ на терапию и диету. По данным исследований, некоторые из используемых антидиабетических препаратов влияют на микробиом и реализуют свое действие посредством его нормализации.

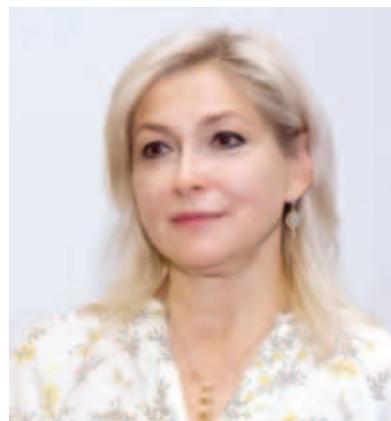
### Кишечная микробиота и сахарный диабет: факты и сомнения клинициста

Как отметила д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, профессор Татьяна Юльевна ДЕМИДОВА, с давних времен ученых интересовали возможности модификации тех или иных состояний с помощью коррекции микробиоты. Так, Р. Кох подчеркивал взаимосвязь между метаболическими заболеваниями у человека и микроорганизмами. Уже тогда считалось, что внедрившийся микроорганизм должен воспроизводить определенный фенотип. На сегодняшний день отмечается всплеск интереса к области медицины, изучающей влияние микробиома человека на здоровье. В первую очередь это связано с распространением ожирения, СД 2 типа, метаболического синдрома. Все больше внимания при оценке патофизиологических аспектов СД 2 типа уделяется связи «кишечник – микробиота – мозг». При этом признается, что связую-

щим звеном всех патофизиологических аспектов СД 2 типа может выступать воспаление.

Как известно, кишечная микробиота выполняет множество функций, среди которых эндогенная метаболическая – переваривание пищевых компонентов, таких как растительные полисахариды. Кроме того, микробиом участвует в энергетическом балансе организма.

До недавнего времени знания относительно состава кишечной микробиоты базировались на данных бактериологических исследований кала, возможности которых весьма ограничены. С развитием современных молекулярно-генетических методов возможности изучения микробиома существенно расширились. Секвенирование генов 16S рибосомальной РНК амплифицированных бактериальных нуклеиновых кислот, полученных из фекалий или биоптатов слизистой оболочки кишечника, позволило по-новому идентифицировать и классифицировать представителей кишечной флоры.



Д.м.н., профессор  
Т.Ю. Демидова

В исследованиях последних лет доказана важная роль соотношения *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, двух доминантных кишечных бактериальных сред. Установлено, что при ожирении и СД у экспериментальных животных количество *Bacteroidetes* снижается и соответственно увеличивается количество *Firmicutes*. Такие различия в составе микробиоты кишечника можно рассматривать в качестве раннего диагностического маркера развития СД 2 типа у пациентов с высоким риском такового<sup>14</sup>. Нарушения микробиоты кишечника ассоциированы как с СД 1 и 2 типов, так и с ожирением. Дисбаланс мик-

<sup>14</sup> Hartstra A.V., Bouter K.E., Bäckhed F., Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 159–165.



робиоты приводит к воспалению, секреции цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа) и инсулинорезистентности<sup>15,16</sup>. К механизмам влияния микробиоты на развитие инсулинорезистентности и СД 2 типа относятся:

- метаболическая эндотоксемия;
- изменение секреции инкретина;
- изменение продуцирования бутирата.

Важно отметить, что СД 2 типа индуцирует дисбактериоз (дисбиоз), характеризующийся снижением численности бутират-продуцирующих бактерий. Установлено, что у пациентов с СД 2 типа наблюдается увеличение количества *Lactobacillus*, особенно *L. gasseri*, что коррелирует с повышением уровня глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c). При СД 2 типа также сокращается численность бактерий рода *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii*, продуцирующих большое количество бутирата, который ассоциируется с улучшением чувствительности к инсулину и течения СД.

Получены данные о том, что дисбиоз кишечника при СД 2 типа приводит к развитию резистентности к рецепторам ГПП-1 и ГПП-2, что во многом обуславливает последующее нарушение передачи сигнала через блуждающий нерв и инсулинового ответа<sup>17</sup>. У здоровых лиц состав микробиоты кишечника более разнообразен, чем у лиц с ожирением и СД 2 типа. При этом КЖК (бутират, пропионат и ацетат) являются ключевыми продуктами жизнедеятельности кишечной микробиоты. Под влиянием КЖК возникает длительное чувство насыщения, что ограничи-

вает потребление пищи. Они влияют на гликемические параметры, секрецию инкретинных гормонов. Поскольку при СД 2 типа нарушается продукция бутиратов и снижается количество бутират-продуцирующих бактерий, нарушается интегральный барьер и увеличивается уровень липополисахаридов плазмы. Как следствие, активируются провоспалительные процессы и снижается чувствительность к инсулину периферических тканей. Очень часто при нарушении микробиома имеет место сочетанная патология. Речь, в частности, идет о нарушении углеводного обмена, СД, неалкогольной жировой инфильтрации печени и увеличении висцерального жира. Представители КЖК – ацетат, бутират и пропионат – могут оказывать положительные метаболические эффекты путем усиления митохондриальной активности, профилактики метаболической эндотоксемии, активации глюконеогенеза в кишечнике, экспрессии генов и регуляции гормонов.

На сегодняшний день разрабатываются инновационные стратегии для терапии СД 2 типа, в которых важную роль играет именно коррекция кишечной микробиоты. Проводится много исследований, целью которых является изучение терапевтического вмешательства в микробиоту кишечника. Одним из примеров влияния медикаментозного вмешательства у больных с предиабетом и СД 2 типа можно считать метформин. Основные эффекты метформина обусловлены влиянием на гепатоциты через органический катионный транспортер 1, что изменяет функцию митохондрий и АМФ-киназную

активность. В результате снижается гепатическая продукция глюкозы и гликемия, в то время как АМФ-киназная активность в мышцах может повышать утилизацию глюкозы. Метформин улучшает липидный профиль, восстанавливает овариальную функцию при синдроме поликистозных яичников, снижает жировую инфильтрацию печени, риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД.

Опубликованы также результаты исследований, подтверждающие положительное влияние метформина на микробиоту у больных СД 2 типа. Так, в исследовании сравнивали состав кишечной микробиоты у пациентов с СД 2 типа, получавших и не получавших метформин. Состав кишечной микробиоты у пациентов, получавших лечение метформином, приблизился к таковому в группе контроля<sup>18</sup>. В другом исследовании пациенты с СД 2 типа, получавшие метформин, по сравнению с пациентами группы контроля имели больше *Akkermansia muciniphila*, ассоциированных с деградацией муцина, и больше бактерий, продуцирующих КЖК<sup>19</sup>. Результаты двухнедельного плацебоконтролируемого перекрестного исследования продемонстрировали, что добавление модулятора микробиома к метформину у пациентов с непереносимостью метформина привело к улучшению гастроинтестинальной переносимости препарата и улучшению гликемии<sup>20</sup>.

В рамках другого наблюдения установлено, что добавление ко-биотика к метформину способствовало обратному развитию событий в отношении желудочно-кишечной не-

<sup>15</sup> Kahn S.E., Cooper M.E., Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9922. P. 1068–1083.

<sup>16</sup> Allin K.H., Nielsen T., Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus // Eur. J. Endocrinol. 2015. Vol. 172. № 4. P. R167–R177.

<sup>17</sup> Grasset E., Puel A., Charpentier J. et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces glp-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism // Cell. Metab. 2017. Vol. 26. № 1. P. 278.

<sup>18</sup> Napolitano A., Miller S., Nicholls A.W. et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 7. P. e100778.

<sup>19</sup> De la Cuesta-Zuluaga J., Mueller N.T., Corrales-Agudelo V. et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 1. P. 54–62.

<sup>20</sup> Burton J.H., Johnson M., Johnson J. et al. Addition of a gastrointestinal microbiome modulator to metformin improves metformin tolerance and fasting glucose levels // J. Diabetes Sci. Technol. 2015. Vol. 9. № 4. P. 808–814.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

переносимости и улучшению гликемии натощак<sup>21</sup>.

Кроме того, доказано, что ЖКТ может быть основным локусом реализации действия метформина. В противоположность пероральному введению внутривенное введение метформина не улучшает глюкозный метаболизм<sup>18</sup>. По мнению исследователей, возможно, именно кишечным эффектам принадлежит главенствующая роль в реализации гипогликемического действия метформина, тем более что его основным «резервуаром» является именно кишечник, где концентрация препарата в 300 раз выше, чем в плазме крови.

Метформин обеспечивает целый ряд дополнительных эффектов<sup>22</sup>:

- повышает секрецию ГПП-1 L-клетками кишечника;

- опосредованно повышает глюкозозависимую секрецию инсулина;
- снижает абсорбцию глюкозы в кишечнике;
- усиливает анаэробный гликолиз белков и жиров;
- увеличивает продукцию лактата энтероцитами;
- усиливает метаболизм желчных кислот;
- влияет на состав кишечной микробиоты.

Метформин не только благоприятно влияет на липидный обмен, но и способствует увеличению продукции пропионатов и бутиратов, нормализации микробиотического профиля у больных СД 2 типа или предиабетом.

Определение особенностей микробиома кишечника при ожирении и СД 2 типа привело к увеличению

количества исследований в этой области. Благодаря им удалось выявить различные потенциальные функции микробиома кишечника – начиная с эндокринных и метаболических путей и заканчивая механизмами на клеточном и генетическом уровне.

В заключение профессор Т.Ю. Демидова отметила, что инновационные стратегии современной терапии СД 2 типа не ограничиваются поиском молекул, которые будут напрямую влиять на метаболические показатели. По-прежнему ведется поиск наиболее эффективного способа коррекции микробиома с целью разработки новых подходов к лечению ожирения, СД 2 типа и предиабета, хотя это ни в коей мере не заменит диеты, физических упражнений и лекарственной терапии.

### Влияние питания и сахароснижающей терапии на состав микробиоты

Заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета и факультета дополнительного профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН в начале своего выступления уточнил, что термин «микробиота» используется для обозначения коллективного микробного сообщества определенной среды. В рамках микробиоты рассматривают три древнейшие формы жизни – археи, бактерии и эукариоты. Масса микробиома кишечника в организме человека составляет примерно 1,5 кг. Число генов бактерий в микробиоме кишечника в сотни раз больше, чем в геноме человека<sup>4</sup>.

Это огромное генетическое богатство обеспечивает разнообразные функ-

ции, которые вносят существенный вклад в физиологию человека<sup>23</sup>.

В микробиоте кишечника взрослого доминируют две филы *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, которые классифицируют около 90% всех бактериальных видов в кишечнике<sup>24</sup>.

Другие основные подразделения включают *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, а также меньшее количество фузобактерий и *Verrucomicrobia*<sup>25</sup>.

Согласно современным представлениям, ЖКТ – специализированная сенсорная система, которая отвечает за обнаружение потребляемых питательных веществ и последующую передачу информации о содержимом в мозг. Кроме того, ЖКТ является самым крупным органом эндокринной системы. В нем продуцируется более 20 гормонов, несмотря на то что энтероэндокринные клетки состав-



Д.м.н., профессор  
А.М. Мкртыян

ляют лишь 1% от общей популяции эпителиальных клеток. В отличие от других клеток энтероэндокринные клетки могут реагировать на изменения в кишечной среде, выделяя ряд кишечных пептидов, которые способны воздействовать как локально, периферически, так и централизованно. Это объясняется особенностями строения слизистой оболочки

<sup>21</sup> Greenway F., Wang S., Heiman M. A novel probiotic containing a prebiotic and an antioxidant augments the glucose control and gastrointestinal tolerability of metformin: a case report // *Benef. Microbes*. 2014. Vol. 5. № 1. P. 29–32.

<sup>22</sup> Buse J.B., DeFronzo R.A., Rosenstock J. et al. The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. № 2. P. 198–205.

<sup>23</sup> Tremaroli V., Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism // *Nature*. 2012. Vol. 489. № 7415. P. 242–249.

<sup>24</sup> Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature*. 2006. Vol. 444. № 7122. P. 1022–1023.

<sup>25</sup> Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. 2005. Vol. 308. № 5728. P. 1635–1638.



кишечника. Вагусные афферентные волокна простираются в собственную пластинку кишечных ворсинок, которая находится в слое слизистой оболочки. Они располагаются в непосредственной близости от места, где высвобождаются пептиды кишечника, но не входят в непосредственный контакт с просветом. Таким образом, эти волокна реагируют на большое количество кишечных пептидов и содержат рецепторы ГПП-1, лептина, пептида YY и других пептидов<sup>26</sup>.

Кишечная микробиота – ключ к поддержанию чувствительности к ГПП-1. Знания о свойствах микробиоты позволяют лучше понять процесс регуляции передачи сигналов ГПП-1 и улучшить новое поколение противодиабетических препаратов. Перспективным направлением терапии СД является создание нового класса препаратов, которые будут не просто угнетать и подавлять фермент, который инактивирует ГПП-1, а повысят чувствительность к ГПП-1. Как уже отмечалось, микробиота кишечника играет важную роль в развитии инсулинорезистентности. Одним из факторов, связанным с изменением микробиоты, является повышение активности эндоканнабиноидной системы, которая играет ключевую роль в метаболизме липидов, глюкозы и жировой ткани. Активация эндоканнабиноидной системы приводит к нарушению толерантности к глюкозе и развитию инсулинорезистентности. Измененная кишечная микробиота, повышенная проницаемость кишечного эпителия способствуют развитию метаболической эндотоксемии, которая также ассоциируется с инсулинорезистентностью. Кишечная микробиота у больных СД 2 типа характеризуется уменьше-

нием количества бактерий, продуцирующих бутират, включая *Clostridium*, *Eubacterium rectale*, *F. prausnitzii*, *R. intestinalis* и *R. inulinivorans*, и увеличением числа оппортунистических патогенов. У пациентов с СД 2 типа наблюдается возрастание количества сульфатредуцирующих бактерий и снижение численности *A. muciniphila* – бактерий слизистой, которые участвуют в барьерной функции кишечника<sup>27</sup>.

Нарушение функций кишечной микробиоты при СД 2 типа приводит к увеличению мембранного транспорта сахаров или разветвленных аминокислот, активности ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков или углеводов, и восстановлению сульфатов, а также нарушению синтеза бутирата и метаболизма витаминов.

В настоящее время не подлежит сомнению, что питание влияет на состав кишечной микробиоты. Так, диета с высоким содержанием жиров приводит к уменьшению количества родов класса *Clostridia* в подвздошной кишке и увеличению *Bacteroidales* в толстой кишке, лакто-, бифидобактерий. Увеличивается соотношение *Firmicutes* к *Bacteroidetes* и количество энтеробактерий. В свою

очередь вегетарианская диета ассоциируется с увеличением количества *Bacteroidetes*, а также уменьшением *Firmicutes* и энтеробактерий<sup>28</sup>.

В исследованиях последних лет активно изучается влияние сахароснижающих препаратов на состав кишечной микробиоты. Их результаты позволяют персонализировать терапию СД 2 типа в зависимости от особенностей микробиоты пациента. Продолжается также изучение механизмов, посредством которых кишечная микробиота влияет на метаболизм и эффективность лекарственных препаратов<sup>29</sup>.

Проведено исследование о влиянии ингибитора ДПП-4 ситаглиптина на состав кишечной микробиоты<sup>30</sup>.

Это исследование, по-видимому, является первым, подтвердившим, что ингибитор ДПП-4 может оказывать положительное влияние на изменения микробиоты кишечника, ассоциированные с прогрессированием нарушений углеводного обмена и ожирения. Заканчивая свое выступление, профессор А.М. Мкртумян подчеркнул, что на основе данных о кишечной микробиоте возможно создание терапевтических средств для увеличения чувствительности к инсулину.

## Заключение

На сегодняшний день продолжают исследования, целью которых является разработка новых эффективных стратегий профилактики и лечения СД 2 типа. Особенную актуальность приобрели вопросы коррекции метаболических нарушений через модуляцию микробиоты, так как ее потенциальная роль в качестве патогенного фактора метаболического синдрома и СД 2 типа уже доказана.

Последние данные свидетельствуют, что нормализации обмена веществ можно достичь путем восстановления качественного и количественного состава микробиоты кишечника. Применение терапевтических средств, благоприятно воздействующих на состав микробиоты кишечника, в схеме лечения больных СД 2 типа позволит улучшить чувствительность тканей к инсулину и облегчит течение заболевания. 🌐

<sup>26</sup> Powley T.L., Spaulding R.A., Haglof S.A. Vagal afferent innervation of the proximal gastrointestinal tract mucosa: chemoreceptor and mechanoreceptor architecture // J. Comp. Neurol. 2011. Vol. 519. № 4. P. 644–660.

<sup>27</sup> Delzenne N.M., Cani P.D., Everard A. et al. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes // Diabetologia. 2015. Vol. 58. № 10. P. 2206–2217.

<sup>28</sup> Baotherman O.A., Zamzami M.A., Taher I. et al. The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes // Lipids Health. Dis. 2016. Vol. 15. P. 108.

<sup>29</sup> Whang A., Nagpal R., Yadav H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics // EBioMedicine. 2019. Vol. 39. P. 591–602.

<sup>30</sup> Yan X., Feng B., Li P. et al. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study // J. Diabetes Res. 2016. Vol. 2016. ID 2093171.