

## МІКРОБІОТА, ЯК НОВА МІШЕНЬ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ\*

Москвa X. A., Урбанович A. M., Лаповець Л. Є.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
м. Львів, Україна*

*kaf\_endocrinology@meduniv.lviv.ua*

Цукровий діабет (ЦД) належить до патології, яка має значну частку в розвитку непрацездатності, інвалідності та смертності населення [1]. Згідно з аналізом Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міжнародної Діабетичної Федерації, чисельність хворих на ЦД у світі серед дорослого населення віком 20–79 років у 1985 році становила 30 млн. осіб, у 1995 році — досягнула 135 млн., у 2000 році ця цифра підвищилася до 150,9 млн., у 2003 році зафіксовано 194 млн., у 2010 році — 285 млн., у 2011 році — 366 млн., у 2012 році — 371 млн., у 2013 році — 382 млн., що відповідає 8,3 % населення, у 2015 році зареєстрували 415 млн. хворих, що вказує на те, що один з 11 осіб захворів на ЦД, а на 2040 рік прогнозується 642 млн. хворих, що охопить 10 % населення Землі [1]. Отже, приріст поширеності цього захворювання у світі з 2003 по наш час зріс більш ніж у 2 рази. Слід зазначити, що ця ката-

строфічна динаміка поповнюється за рахунок ЦД 2 типу, на який хворіє більш як 90 % від загальної кількості виявлених.

За даними Центру медичної статистики МОЗ України станом на 1 січня 2017 року в Україні офіційно зареєстровано 1 237 270 хворих на ЦД, без урахування АР Крим, м. Севастополь та територій Донецької та Луганської областей, що не підконтрольні Україні. Загальна кількість хворих на ЦД, які приймають препарати інсуліну, становить 227 667 осіб. З них потребують замісної терапії препаратами інсуліну за життєвими показаннями 218 858 осіб дорослого населення та 8 809 осіб дитячого населення.

### Погляд вчених на кишкову мікробіоту

Останні роки велику увагу приділяють питанням кишкової мікробіоти (КМ), яку називають «мікробіальним органом»

\* Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 4.09.2018.

або «біореактором» через її плейотропний вплив на широкий спектр фізіологічних процесів в організмі людини [2, 3]. Чисельний обсяг бактерій кишківника досягає 100 трильйонів, що в десять разів більше загальної кількості всіх клітин людини [4]. Біомаса бактерій коливається в межах 2,5–3 кг [5], містить близько 1000 видів бактерій, більшість з яких не культивуються *in vitro* [6], а сукупна кількість генів КМ (метагеном КМ) у 150 разів більша від генома людини [7, 8].

Найбільша і найрізноманітніша частка мікроорганізмів локалізується у нижньому відділі тонкого кишківника та в товстому кишківнику [5]. В основному композиція мікробіоти представлена строгими анаеробами, що не формують спор, з яких більш як 60–80 % припадає на вид *Firmicutes* і близько 20–40 % належать *Bacteroides*. Окрім двох згаданих, знаходять факультативні анаероби (напр. *Escherichia coli*), грампозитивні ентерококи та молочнокислі бактерії — представники роду *Lactobacillus*. У кишківнику на постійній або тимчасовій основі перебуває ціла низка бактерій таких родів як *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Candida*, *Enterobacteriaceae* та багато інших [5].

Співдружність бактеріальної флори кишківника генерує тисячі біологічно активних речовин, до яких, зокрема, відносяться коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), триметиламін (ТМА), норадреналін, серотонін, допамін, ацетилхолін,  $\gamma$ -аміномасляна кислота, вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП), гістамін та ін. КМ здатна дистанційно контролювати функцію багатьох інших органів. Наприклад, встановлено її вплив на появу хронічної хвороби нирок, ЦД як 1 так і 2 типів, атеросклерозу, серцево-судинних захворювань, онкопатології, ураження кісткової тканини [8, 9–11].

Вважається, що однією з провідних властивостей товстого кишківника є розщеплення харчових волокон до КЛЖК, а саме ацетату, бутирату й пропіонату [2, 12], які утилізуються для синтезу *de novo* ліпідів, глюкози і білків [13]. Ацетат і пропіонат виробляються бакте-

рїями *Bacteroidetes*, а бутират походить із *Firmicutes*. Пропіонат стає основою глюконеогенезу, ліпогенезу і синтезу білків, а бутират є енергетичним джерелом для епітеліальних клітин кишківника [2]. Бутират і пропіонат переважно нейтралізуються в ободовій кишці, однак ацетат може потрапляти в системний кровотік і досягати різних органів, де перетворюється на джерело синтезу холестерину [6, 9].

### Кишкова мікробіота в діабетології

Послугуючись різними механізмами впливу КЛЖК пом'якшують інсулінову резистентність [14]. Суттєве обмеження вуглеводів у дієті хворих з ожирінням супроводжувалося зростанням рівня ацетату, зниженням бутирату і відсутністю змін концентрації пропіонату [15]. А в експериментальних дослідженнях під впливом переважання харчових волокон фіксували покращення глюкозного гомеостазу, що асоціювалося зі зростанням рівня КЛЖК не лише в калі, але й у інших органах [16]. Водночас, пошкодження МБ під впливом антибактеріальних препаратів призводило до стоншення стінки кишківника і витоку КЛЖК у кров'яне русло [17].

Сьогодні вважають, що інтестинальний глюконеогенез має безпосередній вплив на активацію осі «кишечник-головний мозок», хоча безпосереднього медіатора активності генів глюконеогенезу ще не знайдено [18]. Натомість з'ясовано, що ВІП через рецептор *VPAC1* індукуює кишковий ген глюкозо-6-фосфатази *in vivo*. Ця активність зростає на тлі пропіонату і пригнічується блокуванням рецептора *VPAC1*.

Окрім того, достеменно відомо, що зміни в концентрації і в складі КЛЖК віддзеркалюють безпосередній композиційний набір мікрофлори кишківника. Наприклад, відомо, що кількість бактеріальних культур типу *Bacteroides* та *Prevotella* виразно збільшується у хворих на ЦД 2 типу з надмірною масою тіла [6].

Було встановлено, що в кишківнику, як і в печінці, експресується рецептор *FXR*, що регулює фактор росту фібробластів 15 (ФРФ-15), який, потрапляючи в печінку

через портальну систему, контролює синтез жовчних кислот (ЖК). ЖК зв'язуються з TGR5, які експресуються в бурій жировій тканині та в скелетних м'язах і збільшують внутрішньоклітинний вміст цАМФ, який відповідно посилює йодотиронін-дейодиназу активність 2-го типу — ферменту, що сприяє конверсії тироксину в трийодтиронін [4]. Окрім того успішне засвоєння будьяких мікроелементів, у тому числі йоду і селену, які вкрай важливі в умовах проживання на теренах з йодною недостатністю мають нову трактовку з огляду на стан МБ.

Водночас FXR рецептор впливає не лише на синтез ЖК, але й на вуглеводний обмін. Зв'язування ЖК з TGR5 сприяє виробленню в L-клітинах кишківника глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1), який своєю чергою має безпосередній вплив на інсулярний апарат  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса, а саме: пригнічує апоптоз, збільшує масу  $\beta$ -клітин, стимулює синтез інсуліну [19, 20].

Під впливом мікробіоти кишківника відбувається перетворення екзогенного карнітину і холіну (із продуктів тваринного походження) на ТМА. Через систему активності сімейства флавінових монооксидаз печінки ТМА перетворюється у триметиламін N-оксиду (ТМАО) — провокатора інсулінової резистентності, атерогенезу і онкогенезу [11]. У результаті майже дванадцятилітнього спостереження за впливом складових дієти на розвиток ЦД 2 типу і злоякісних пухлин виявили, що нітрити, які додають у ковбасні вироби, а також при тривалій термічній обробці м'яса, потрапивши в шлунок людини стають причиною утворення небезпечних нітрозамінів — сполук, що за хімічною будовою подібні до стрептозотоцину, отрути, яку використовують для відтворення ЦД в експерименті [21].

Трансплантація фекальної МБ (ФМБ) від худих донорів особам з метаболічним синдромом істотно збільшила чутливість до інсуліну. ФМБ сприяла збільшенню концентрації фекального бутирату, мікробної різноманітності й відносному поширенню пов'язаних з продукцією бутирату бактерій, таких як *Roseburia intestinalis* [22].

З іншого боку кишківник наділений складною нервовою системою, що містить більш як 600 млн. нейронів і гліальних клітин. Кишкова нервова система (КНС), яку ще називають «другим головним мозком», відповідає за бар'єрну, транспортну, секреторну функції, місцевий кровообіг, перистальтику, що безпосередньо впливають на абсорбцію глюкози, автоімунні, алергічні реакції, запальні процеси тощо [23–25].

Композиційний склад КМ і стан кишківника — індивідуальні, однак характерне відхилення від норми (дисбактеріоз) виникає на тлі розвитку певних патологічних станів або ж, навпаки, може передувати появі конкретної нозологічної одиниці. Згідно із сучасною міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10), а також відповідно до запропонованої МКХ-11, що очікує затвердження в 2019 р., «дисбактеріоз» не видокремлюється, але визнається синдромом, що може супроводжувати перебіг значної кількості хвороб [26]. Наприклад, зниження вироблення КЛЖК спостерігається саме при дисбіозі кишківника.

Від структурно-функціонального стану КМ залежить всмоктування, первинна трансформація лікарських засобів, а також частота побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту [4]. Щодо останнього, слід згадати загальновідомий фактор непереносимості цукрознижувального препарату метформіну, на що наголошують усі міжнародні діабетичні асоціації (ADA, EASD, IDF) описуючи алгоритм лікування ЦД 2 типу.

Потужні і, як виявилось, маловивчені властивості КМ диктують пошук певних лікарських форм і шляхи їх введення в організм людини, оскільки відомо, наприклад, що у кишківнику шляхом протеолізу розщеплюється інсулін, кальцитонін, а декон'югацією — естрогени [4]. Попри те, встановлено, що відновлення нормально-го стану слизової кишківника покращує всмоктування багатьох лікарських засобів, зокрема, препаратів левотироксину, що дозволяє знизити його попереднє дозування [27]. Патогенетичні складові дисбактеріозу та різних аутоімунних розладів не одноразово описувалися, але ще не повністю

з'ясовано зв'язок з аутоімунними захворюваннями щитовидної залози, яка представляє найбільш часті з них. Запропоновано, що кишковий дисбактеріоз може бути тригером аутоімунного тиреїдиту. Крім того, гіпо- та гіпертиреозидизм часто має аутоімунне походження, що може бути пов'язане з тонкокишковим бактеріальним розростанням і змінами в складі мікробіоти [28]. З 1970-х років зв'язок інфекційних хвороб з патогенезом дифузного токсичного зобу (ДТЗ) було об'єктом інтенсивних досліджень. В останнє десятиліття проведено багато досліджень на *Yersinia enterocolitica*, *Helicobacter pylori* та інших бактеріальних організмах і їх потенційний вплив на ДТЗ. При огляді ретроспективних, перспективних та молекулярних досліджень були отримані результати які важко назвати однастайними у своїх висновках. До цих пір не встановлено, чи бактеріальні інфекції можуть викликати аутоімунні захворювання щитовидної залози. Такі розповсюджені фактори ризику ДТЗ як стать, куріння, стрес і вагітність здатні впливати на бактеріальні популяції кишечника в порівнянні з здоровим контролем, але патогенетичний зв'язок між ДТЗ і дисбактеріозом ще не був повністю з'ясований [29].

Кишковий епітеліальний бар'єр перешкоджає як патогенним так і непатогенним бактеріям потрапляти в високоімунореактивну підслизову. При порушенні бар'єру слизової створюються умови для контакту імунних клітин з бактеріальними та харчовими антигенами, що ведуть до несприятливої імунної активації і таким чином до розвитку аутоімунних захворювань [30, 31]. Відповідна реакція в кишечнику та морфологічні зміни епітеліальних клітин, підвищена кишкова проникність, і внутрішньоепітеліальна інфільтрація лімфоцитів були помічені у пацієнтів з ЦД 1 типу та продемонстровані на експериментальних тваринах [32–34]. Також подібні зміни було виявлено у пацієнтів з ти-

реїдитом Хашимото [35, 36], запідозрено патогенетичну роль пошкодженої бар'єрної функції кишечника в розвитку цих патологій [37]. Слід також зазначити, що з'ясування особливостей мікрофлори кишківника за умов йодної недостатності при ЦД 2 типу знаходиться лише на перших етапах вивчення в світі.

Таким чином, сучасні дані наукових досліджень виразно різняться щодо кількісного і якісного складу КМ за умов різних ендокринних захворювань включно з найбільш поширеним ЦД 2 типу. Це можна пояснити тим, що ЦД 2 типу супроводжується не лише супутньою патологією, але й діабетичними ускладненнями неврологічного, судинного та кістково-суглобового характеру. Водночас пошук засобів впливу на мікробіоту з метою усунення патологічних клініко-лабораторних показників як і аналіз її функціонального складу задля прогнозу перебігу захворювань невпинно розвивається. Першим незаперечним доказом такого впливу було дослідження мельдонію, що здатний пригнічувати синтез ТМА мікроорганізмами кишківника і виводити ТМАО нирками [11]. Не зважаючи на те, що структурно-функціональний стан мікробіоти змінюється залежно від віку, харчових звичок, клімату й пори року, незмінною залишається реакція інтестинальних мікроорганізмів на введення тих чи інших лікарських засобів. Особливо важливим в умовах Прикарпаття виступає проблема не лише профілактичного вживання препаратів йоду, але й контроль за його засвоєнням зважаючи на стан шлунково-кишкового тракту.

Виходячи з вище наведеного, регулювання стану і складу мікрофлори кишківника у хворих на ЦД 2 типу дасть додаткові можливості для оптимізації заходів профілактики і лікування, а також дозволить відтермінувати ускладнення, пом'якшити перебіг хвороби і забезпечити сприятливий прогноз.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sattar N. *Clin Lab* 2005; 29 (2): 7-11.
2. Jankovskij DS, Shirobokov VP, Volosovec AP, et al. *Zhurn NAMN Ukraïny* 2013; 19 (4): 411-420.
3. Lu CC, Ma KL, Ruan XZ, Liu BC. *Int J Med Sci* 2018; 15 (8): 816-822. doi: 10.7150/ijms.25543.
4. Klaassen CD, Cui JY. *Drug Metab Dispos* 2015; 43 (10): 1505-1521. doi: 10.1124/dmd.115.065698.
5. Rudichenko VM, Odynee' MO, Todorashko II, Chervatjuk VV. *Farmakoterapija* 2014; 9 (185): 32-35.
6. Schwiertz A, Taras D, Schafer K, et al. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18 (1): 190-195. doi: 10.1038/oby.2009.167.
7. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. *Nature* 2013; 498 (7452): 99-103. doi: 10.1038/nature12198.
8. Sjögren K, Engdahl C, Hennig P, et al. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (6): 1357-1367. doi: 10.1002/jbmr.1588.
9. Andersen K, Kesper MS, Marschner JA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 (1): 76-83. doi: 10.1681/ASN.2015111285.
10. Gürsoy S, Kozkar T, Atik SU, et al. *Korean J Pediatr* 2018; 61 (7): 217-220. doi: 10.3345/kjp.2018.61.7.217.
11. Oellgaard J, Winther SA, Hansen TS, et al. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 3699-3712. doi: 10.2174/1381612823666170622095324.
12. Mackie RI, White BA. Carbohydrate fermentation, energy transduction and gas metabolism in the human large intestine, *New York*, 1997; 1 (9): 269-317.
13. Wolever TM, Brighenti F, Royall D, et al. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1027-1033.
14. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11 (10): 577-591. doi: 10.1038/nrendo.2015.128.
15. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, et al. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 1073-1078.
16. Den Besten G, Havinga R, Bleeker A, et al. *PLoS One* 2014; 9: e.107392. doi: 10.1371/journal.pone.0107392.
17. Wlodarska M, Willing B, Keeney KM, et al. *Infect Immun* 2011; 79 (4): 1536-1545. doi: 10.1128/IAI.01104-10.
18. De Vadder F, Plessier F, Gautier-Stein A, Mithieux G. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27 (3): 443-448. doi: 10.1111/nmo.12508.
19. Chen L, McNulty J, Anderson D, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334: 164-170. doi: 10.1124/jpet.110.166892.
20. Kaur A, Patankar JV, de Haan W, et al. *Diabetes* 2015; 64: 1168-1179. doi.org/10.2337/db14-0716.
21. Bendinelli B, Palli D, Masala G, et al. *Diabetologia* 2013; 56 (1): 47-59. doi: 10.1007/s00125-012-2718-7.
22. Tkach SM. *Zdorov'ja Ukraïny* 2017; 3 (45): 27-30.
23. Kashtanova DA, Egshatjan LV, Tkacheva ON. *Klin Mikrobiol Antimikrob Himioter* 2015; 17 (4): 310-317.
24. Abot A, Cani PD, Knauf C. *Front Endocrinol* 2018. doi: 10.3389/fendo.2018.00328.
25. Morris G, Berk M, Carvalho A, et al. *Mol Neurobiol* 2017; 54 (6): 4432-4451. doi: 10.1007/s12035-016-0004-2.
26. WHO. Classifications, available at: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.
27. Zujev KO, Gubs'ka OJu, Juzvenko TJu. *Zdorov'ja Ukraïny* 2017; 1 (37): 64-65.
28. Virili C, Centanni M. *Endocrine* 2015; 49 (3): 583-590. doi: 10.1007/s12020-014-0509-2.
29. Köhling HL, Plummer SF, Marchesi JR, et al. *Clin Immunol* 2017; 183: 63-74. doi: 10.1016/j.clim.2017.07.001.
30. MacDonald TT, Monteleone G. *Science* 2005; 307 (5717): 1920-1925.
31. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. *Diabetes* 2008; 57 (10): 2555-2562. doi: 10.2337/db08-0331.
32. Maurano F, Mazzarella G, Luongo D, et al. *Diabetologia* 2005; 48 (5): 931-937.
33. Bosi E, Molteni L, Radaelli MG, et al. *Diabetologia* 2006; 49 (12): 2824-2827.
34. Lee AS, Gibson DL, Zhang Y, et al. *Diabetologia* 2010; 53 (4): 741-748. doi: 10.1007/s00125-009-1626-y.
35. Cindoruk M, Tuncer C, Dursun A, et al. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34 (3): 237-239.
36. Sasso FC, Carbonara O, Torella R, et al. *Gut* 2004; 53 (12): 1878-1880. doi: 10.1136/gut.2004.047498.
37. Mori K, Nakagawa Y, Ozaki H. *Discov Med* 2012; 14 (78): 321-327.

**МІКРОБІОТА,  
ЯК НОВА МІШЕНЬ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ  
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ**

**Москва Х. А., Урбанович А. М., Лаповець Л. Є.**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
м. Львів, Україна  
kaf\_endocrinology@meduniv.lviv.ua*

У статті розглянуто загальні питання впливу кишкової мікробіоти на патогенез цукрового діабету 2-го типу в умовах йодної недостатності. З'ясовано, що компоненти їжі змінюють мікрофлору кишечника, а її композиційний склад прямо асоціюється з відповідними функціональними особливостями. Вивчення складу і функціональних властивостей метаболітів кишкової мікробіоти дозволить оптимізувати сучасне лікування і заходи профілактики, а також відкриває нові можливості пошуку нових лікарських засобів, або методів впливу.

Ключові слова: кишкова мікробіота, цукровий діабет 2 типу, патогенез.

**МИКРОБИОТА,  
КАК НОВАЯ МИШЕНЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

**Москва К. А., Урбанович А. М., Лаповец Л. Е.**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого,  
г. Львов, Украина  
kaf\_endocrinology@meduniv.lviv.ua*

В статье рассмотрены общие вопросы влияния кишечной микробиоты на патогенез сахарного диабета 2-го типа. Выяснено, что компоненты питания влияют на микрофлору кишечника, а ее состав прямо ассоциируется с определенными функциональными особенностями. Изучение состава и функциональных свойств метаболитов кишечной микробиоты разрешит оптимизировать современное лечение, а также открывает новые возможности поиска соответствующих лекарственных средств или методик влияния.

Ключевые слова: кишечная микробиота, сахарный диабет 2 типа, патогенез.

**MICROBIOTA,  
AS A NEW TARGET OF PATHOGENETIC TREATMENT  
OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

**K. A. Moskva, A. M. Urbanovych, L. J. Lapovets**

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine  
kaf\_endocrinology@meduniv.lviv.ua*

General questions of the influence of intestinal microbiota on the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus are considered in this article. It is explained that nutritional components affect the intestinal microflora, and its composition is directly associated with certain functional features. The study of the composition and functional properties of intestinal microbiota's metabolites could allow optimization of the modern treatment approach, and also opens new possibilities for finding appropriate medicinal means or methods of influence.

Key words: intestinal microbiota, diabetes mellitus type 2, pathogenesis.