

# Дисбиоз кишечной микробиоты и сахарный диабет 2-го типа, современные стратегии коррекции

Р.А. Исаева, З.Р. Алиметова, Г.Ш. Исаева✉

ГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

## Аннотация

Сахарный диабет (СД) в настоящее время принял эпидемический характер распространения и приобрел черты пандемического заболевания. Особое значение в течение последних десятилетий уделяется значению кишечного микробиома (КМ) в патогенезе СД. Целью обзора стало изучение корреляции между кишечной микробиотой и СД 2-го типа (СД 2), оценка перспектив профилактики и лечения СД 2 путем коррекции дисбиотических нарушений. Исследования метагеномики микробиоты кишечника показали наличие корреляции между уровнем глюкозы в плазме и изменениями в составе микробиоты, а именно со снижением представителей типа *Firmicutes* и повышением *Proteobacteria*, изменением соотношения *Bacteroidetes* к *Firmicutes*. У пациентов с СД 2 снижается популяция бактерий, продуцирующих бутират, на фоне роста условно-патогенных оппортунистов, бактерий, разлагающих муцин, и сульфитредуцирующих бактерий. Наличие связи между составом КМ и СД 2 подтверждено в ходе экспериментальных исследований на животных моделях и на группах добровольцев. Новые подходы к изучению риска развития СД 2 и дисбиотических нарушений могут быть связаны с использованием искусственного интеллекта. Перспективным направлением по применению пробиотических микроорганизмов для коррекции метаболических нарушений СД 2 является применение как классических пробиотиков – представителей родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, так и новых пробиотиков из состава нормобиоты кишечника *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* и генетически модифицированных микроорганизмов *Lactococcus lactis* (LL-pUBGLP-1). Одним из новых приемов по коррекции дисбиотических нарушений при СД 2 является трансплантация фекальной микробиоты. Кишечная микробиота может быть использована не только в качестве диагностического биомаркера СД 2, но и в качестве потенциальной мишени для разработки новых терапевтических подходов. Использование пробиотической терапии, а именно пребиотиков, пробиотиков, постбиотиков и фармабиотиков, которые могут оказывать лечебный эффект путем воздействия на патогенетические механизмы при СД 2, требует проведения дальнейших многоцентровых исследований с использованием мультиомных технологий.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, кишечная микробиота, метагеномика, фекальная трансплантация, пробиотическая терапия

**Для цитирования:** Исаева Р.А., Алиметова З.Р., Исаева Г.Ш. Дисбиоз кишечной микробиоты и сахарный диабет 2-го типа, современные стратегии коррекции. Consilium Medicum. 2024;26(4):257–262. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202736

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

# Dysbiosis of the intestinal microbiota and type 2 diabetes mellitus, modern correction strategies: A review

Regina A. Isaeva, Zulfiya R. Alimetova, Guzel Sh. Isaeva✉

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

## Abstract

Diabetes mellitus has now assumed an epidemic character and acquired the characteristics of a pandemic disease. In recent decades, special attention has been paid to the importance of the intestinal microbiome in the pathogenesis of diabetes. The purpose of the review was to study the correlation between the intestinal microbiota and type 2 diabetes mellitus (DM 2), to assess the prospects for the prevention and treatment of DM 2 by correcting dysbiotic disorders. Studies of the intestinal microbiota have shown a correlation between plasma glucose levels and changes in the composition of the microbiota, namely with a decrease in representatives of the *Firmicutes* type and an increase in *Proteobacteria*, a change in the ratio of *Bacteroidetes* to *Firmicutes*. In patients with DM 2, the population of butyrate-producing bacteria decreases against the background of the growth of opportunistic opportunists, mucin-decomposing bacteria and sulfite-reducing bacteria. The presence of a link between the composition of intestinal microbiota and DM 2 was confirmed during experimental studies on animal models and on groups of volunteers. New approaches to studying the risk of developing DM 2 and dysbiotic disorders may be associated with the use of artificial intelligence. A promising direction for the use of probiotic microorganisms for the correction of metabolic disorders of DM 2 is the use of both classical probiotics – representatives of the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, as well as new probiotics from the intestinal normobiota *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* and genetically modified microorganisms *Lactococcus lactis* (LL-pUBGLP-1). One of the new techniques for correcting dysbiotic disorders in DM 2 is fecal microbiota transplantation. The intestinal microbiota can be used not only as a diagnostic biomarker of DM 2, but also as a potential target for the development of new therapeutic approaches. The use of prebiotics, probiotics, postbiotics and pharmacobiotics, which can have a therapeutic effect by influencing the pathogenetic mechanisms in DM 2, requires further multicenter studies using multiomic technologies.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, intestinal microbiota, metagenomics, fecal transplantation, probiotic therapy

**For citation:** Isaeva RA, Alimetova ZR, Isaeva GSh. Dysbiosis of the intestinal microbiota and type 2 diabetes mellitus, modern correction strategies: A review. Consilium Medicum. 2024;26(4):257–262. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202736

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Исаева Гузель Шавхатовна** – д-р мед. наук, зав. каф. микробиологии им. акад. В.М. Аристовского ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: guisaeva@rambler.ru

**Исаева Регина Алексеевна** – студентка ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

**Алиметова Зульфия Раисовна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

✉ **Guzel Sh. Isaeva** – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: guisaeva@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1462-8734

**Regina A. Isaeva** – Student, Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0003-4366-6315

**Zulfiya R. Alimetova** – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-8941-6026

Одни из первых исследований, посвященных изучению кишечного микробиома (КМ) при сахарном диабете 2-го типа (СД 2), появились в печати в 2010 г. [1]. В них было показано, что у пациентов с СД 2 существует корреляционная связь между уровнем глюкозы в плазме и изменениями в составе микробиоты, а именно наблюдалось снижение представителей типа *Firmicutes* и повышение *Proteobacteria*, изменение соотношения *Bacteroidetes* к *Firmicutes*. Масштабные метагеномные исследования, проведенные в 2012 г., выявили характерные особенности состава микробиоты кишечника при СД 2 [2]. Популяция бактерий, продуцирующих бутират (*Clostridiales* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium rectale* и *Roseburia inulinivorans*), снижается на фоне роста условно-патогенных оппортунистов (*Bacteroides caccae*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium symbiosum*, *Eggerthella lenta*, *Clostridium ramosum* и *Escherichia coli*), бактерий, разлагающих муцин (*Akkermansia muciniphila*), и сульфитредуцирующих бактерий (*Desulfovibrio* spp.). Данные изменения были охарактеризованы как «умеренный микробный дисбиоз кишечника». Анализ метаболических изменений при дисбиозе кишечника показал, что мембранный транспорт глюкозы, метаболизм метана, гетерогенная деградация биомассы, транспорт и метаболизм аминокислот с разветвленной цепью, а также пути восстановления сульфатов у пациентов с СД 2 усиливаются. При этом снижается функция бактериальных генов, ответственных за биосинтез бутиратов, витаминов, в то время как активность семи антиоксидантных ферментов, связанных со стрессом, при СД 2 повышается [2]. Роль кишечной микробиоты в патогенезе СД 2 связана со снижением короткоцепочечных жирных кислот, в частности бутирата, пропионата и ацетата, которые продуцируются преимущественно грамположительными бактериями. По данным различных исследований, эти метаболиты опосредованно оказывают влияние на кишечный глюконеогенез, гомеостаз глюкозы в организме, улучшают функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и увеличивают секрецию инсулина [3–5]. Но участие кишечной микробиоты в СД 2 не сводится только к изменению соотношения к *Firmicutes*, необходимы дальнейшие исследования по выявлению роли других микроорганизмов в патогенезе данного заболевания.

В другом исследовании было выявлено, что при СД 2 отмечается более высокое содержание лактобацилл и более низкое содержание клостридий по сравнению с контрольной группой с нормальной толерантностью к глюкозе [6]. Необходимо подчеркнуть, что отмечается положительная корреляция лактобактерий с глюкозой плазмы натощак и гликозилированным гемоглобином, а с клостридиями – наоборот, что позволяет предположить наличие связи этих бактерий с развитием СД 2. Более поздние исследования P. Chen и соавт. (2019 г.) также показали, что содержание лактобацилл было значительно повышено, в то время как уровни *Clostridium coccooides* и *Clostridium leptum* были значительно снижены у пациентов с недавно диагностированным СД 2 [7].

Повышение толерантности к глюкозе — это патологическое состояние, при котором уровень глюкозы в крови выше нормы, но ниже пороговых значений диабета, и люди с данными изменениями имеют повышенный риск развития СД 2. Недавние исследования, проведенные у данной группы пациентов, также показали нарушения в составе микробиоты кишечника [8, 9]. По сравнению с индивидуумами с нормальной регуляцией уровня глюкозы наиболее важной особенностью кишечной микробиоты у пациентов с повышенной толерантностью к глюкозе являлось снижение численности бактерий рода *Clostridium* и *Akkermansia muciniphila* [10]. H. Zhong и соавт. (2019 г.) отметили, что по сравнению с контрольной группой у лиц с повышенной толерантностью к глюкозе

наблюдается снижение содержания бактерий из родов *Clostridium* и *Faecalibacterium prausnitzii* и повышение *E. coli*, *Streptococcus salivarius* и *Eggerthella* spp. [11].

Эти данные указывают на то, что на разных стадиях СД 2 кишечная микробиота как динамическая система имеет разнообразный состав, и изменения в ней могут оказывать влияние на течение заболевания, что требует дальнейших исследований.

### Экспериментальное изучение кишечной микробиоты на животных моделях СД 2

Наличие связи между составом КМ и СД 2 было подтверждено в ходе исследований на животных моделях. Эксперименты на животных показали, что кишечная микробиота является жизненно важной причиной заболевания [12]. У стерильных мышей более низкая резистентность к инсулину и более низкий уровень жира в организме, чем у обычных мышей, а после трансплантации им кишечной микробиоты ожирение и инсулинорезистентность значительно увеличиваются [13]. В другом исследовании крысы Goto-Kakizaki (GK) – генетическая модель животных с СД 2, по сравнению с группой контроля показали значительное преобладание в составе кишечной микробиоты родов *Prevotella*, *Blautia*, *Roseburia*, *Allobaculum* [14]. На другой модели спонтанного диабета, вызванного дефицитом рецепторов лептина (мыши Db/Db), животные имели аномальный состав кишечной микробиоты, а трансплантация фекальной микробиоты от них нормальным животным индуцировала увеличение массы тела и уровня глюкозы в крови натощак, а также изменения в составе микробиоты [15, 16].

У мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров и стрептозотоцина (вещества для экспериментальной индукции СД), генистеина, активного изофлавона, снижалась резистентность к инсулину и воспалительная реакция, численность родов *Bacteroides*, *Prevotella*, *Helicobacter* и *Ruminococcus*. Полученные результаты позволяют предположить, что микробиота кишечника может быть потенциальной мишенью для лечения СД 2 [17]. Кроме того, численность нескольких родов бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Dialister*, *Anaerotruncus* и *Ruminococcaceae*, была снижена у кошек с диабетом по сравнению со здоровыми животными [18]. На модели рыбок зебрафиш (данио-рерио) с СД 2, созданной F. Okazaki и соавт. путем перекармливания в течение 4 нед, было обнаружено более низкое бактериальное разнообразие в кишечнике [19]. Также установлено, что некоторые представители кишечной микробиоты были необходимы для раннего развития  $\beta$ -клеток поджелудочной железы у рыбок данио-рерио [20]. Дальнейшие исследования показали, что некоторые штаммы *Aeromonas* могут секретировать фактор экспансии  $\beta$ -клеток A (BefA), который способствует распространению  $\beta$ -клеток, индуцируя их пролиферацию. На основании этих данных можно сделать предположение, что отдельные виды бактерий у людей также могут секретировать BefA-подобные белки со сходными функциями, что требует проведения дополнительных исследований с перспективой разработки новых стратегий лечения СД 2. Несколько родов бактерий, таких как *Bacteroides*, *Akkermansia* и *Lactobacillus*, могут быть связаны с СД 2, что представляет большой научный интерес для расшифровки молекулярных механизмов этих взаимодействий [21–23].

### Дисбиоз кишечной микробиоты при СД 2 и способы его коррекции

Исследования СД 2 на животных моделях несомненно имеют научную ценность для изучения патогенетических аспектов роли кишечной микробиоты, но они не могут быть использованы в качестве прямого доказательства.

Исследование на добровольцах, проведенное с участием 952 человек, позволяет предположить связь между дисбиотическими нарушениями в составе микробиоты кишечника и развитием СД 2. Исследователями проанализирован кишечный метабеном, определены уровни короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях и глюкозы в крови, в результате чего установлена достоверная связь между микробиологическими и клинико-биохимическими показателями [24]. С. Стасиун и соавт. (2022 г.) продемонстрировано, что высокое соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, а также нестабильный микробный состав потенциально могут быть использованы в качестве маркера и ранней диагностики метаболических нарушений, ведущих к развитию СД [25]. Новые подходы к изучению риска развития СД 2 и дисбиотических нарушений могут быть связаны с использованием искусственного интеллекта. Была разработана интерпретируемая система машинного обучения на основе анализа данных крупномасштабных когортных исследований на людях с целью выявления основных микробиологических особенностей кишечника, которые могут быть связаны с риском СД 2 [26].

Как известно, одной из частых причин развития дисбиозов является нерациональная антибиотикотерапия. Отрицательное влияние антибиотиков на кишечную микробиоту может служить дополнительным фактором риска развития СД у лиц с предрасположенностью к этому заболеванию. Одно исследование выявило положительную корреляцию между использованием пенициллинов узкого спектра действия и распространенностью СД 1 [27]. Нарушение микробиоты кишечника в результате применения антибиотиков может приводить к истощению короткоцепочечных жирных кислот с потенциальным повышением уровня инсулинорезистентности и нарушению толерантности к глюкозе, что является предвестниками СД [28].

### Применение пробиотиков при СД 2

Перспективным направлением профилактики СД 2 у лиц с повышенной толерантностью к глюкозе и лечению СД 2 могут стать стратегии применения пробиотических культур в сочетании с функциональным питанием. Коррекция микробиоты, в том числе путем назначения компонентов персонализированных продуктов (пребиотиков, пробиотиков, парапробиотиков, постбиотиков, аутопробиотиков), может приводить к изменению видового разнообразия, метаболического профиля микробиома кишечника и регуляции обменных процессов [29]. В многочисленных публикациях доказано, что пробиотики, содержащие живые микроорганизмы, способны оказывать различное благотворное воздействие на организм хозяина и играть вспомогательную роль при лечении различных заболеваний обмена веществ, гиперлипидемии, гипергликемии, гипертонии, аллергии, онкологии и заболеваний ЖКТ, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori* [30, 31].

Пробиотики можно условно разделить на несколько групп: прокариоты (бактерии) и эукариоты (сахаромицеты). Пробиотические бактерии представлены преимущественно представителями нормофлоры желудочно-кишечного тракта: лактобактерии, бифидобактерии, энтерококки, стрептококки, пропионибактерии. Эти микроорганизмы характеризуются устойчивостью к широкому диапазону температур и толерантностью к низким значениям pH, способностью к анаэробному расщеплению углеводов. Также в качестве пробиотиков могут использоваться и транзиторные микроорганизмы, которые не входят в состав нормобиоты человека и обладают антагонистическим действием в отношении патогенных, в частности *Bacillus subtilis* [32]. При лечении дисбиозов у пациентов в основном применяются пробиотические культуры, которые широко используются для молочно-

кислой ферментации пищевых продуктов и обладают высокой степенью безопасности, – это представители родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Так, в исследовании на здоровых добровольцах на фоне 4-недельного ежедневного приема капсул, содержащих *Lactobacillus paracasei* DG (Энтеролактис Плюс), при изучении фекальной микробиоты показано увеличение соотношения бактерий *Blautia* и *Coprococcus*, что считается положительным эффектом. При этом была отмечена зависимость положительного балансирующего воздействия от исходных характеристик микробной экосистемы кишечника и сделан вывод о важности оценки концентрации бутирата в кале как биомаркера эффективности пробиотического лечения [33]. В итальянском исследовании влияния приема пробиотиков на микрофлору кишечника после антибактериальной терапии на мышах прием *Lactobacillus paracasei* DG приводил к восстановлению нормальной микрофлоры кишечника, причем количество *Lachnospiraceae* после курса приема доходило до интактных величин, параллельно с восстановлением нормальной микрофлоры снижалось количество *Enterococcaceae* и *Bacillaceae* ( $p < 0,05$ ) [34]. Рост представителей *Lachnospiraceae* связывают с СД 2 и кетоновыми телами, такими как ацетоацетат и 3-гидроксibuтират. Также имеются данные о причинно-следственной связи между уровнем ацетоацетата и уровнем HbA<sub>1c</sub>. *Lachnospiraceae* GU174097\_g снижает уровень кетонов в организме, что приводит к снижению HbA<sub>1c</sub> и риска развития СД 2. Это указывает на то, что рост GU174097\_g может снижать риск развития СД 2 и осложнений благодаря снижению уровня кетоновых тел [35]. Исследование влияния *Lactobacillus paracasei* DG (Энтеролактис Плюс) у пациентов с синдромом раздраженного кишечника показало снижение уровня воспалительных цитокинов и воспалительной реакции слизистой оболочки кишечника как в модели культивирования органов *ex vivo* [36], так и при пероральном приеме этого пробиотика пациентами [37]. Также было показано значительное сокращение рода *Ruminococcus*, что интересно, поскольку, по разным источникам, избыточное содержание этого рода бактерий связывают с высоким риском СД 2. Кроме того, в результате приема этого пробиотика продемонстрировано значительное повышение содержания короткоцепочечных жирных кислот (бутирата и ацетата) [37].

Результаты многочисленных исследований применения пробиотиков у пациентов с СД 2 во многих клинических испытаниях остаются противоречивыми. Метаанализ клинических испытаний показал, что пробиотики могут эффективно снижать уровень глюкозы в крови, инсулина натощак и гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и повышать эффективность индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) [38]. Другой метаанализ показал, что пробиотики эффективно снижают маркеры окислительного стресса, а преимущества снижения уровня HbA<sub>1c</sub> неясны, что позволяет предположить, что пробиотики в основном снижают тяжесть диабета, снижая окислительный стресс, чем влияют на метаболизм глюкозы [39]. Метаанализ J. Sun и соавт. (2016 г.) показал, что пробиотические капсулы способны эффективно снижать уровень ВБР и HbA<sub>1c</sub> у пациентов с СД 2, но эффект не был значимым у пациентов с другими факторами риска [40]. В отечественном исследовании по изучению влияния высокоуглеводного питания на состав микробиоты кишечника и возможности ее коррекции с помощью пробиотического препарата, содержащего *Lactobacillus acidophilus* LA-1 и *Bifidobacter* BB-12Y, на лабораторных крысах линии Вистар, показано, что применение высокоуглеводной диеты способствует развитию дисбиотических нарушений, связанных с ростом грибов рода *Candida* и снижением бифидобактерий. При использовании пробиотического препарата отмечалось достоверное увеличение молочнокислых лакто- и бифидо-

бактерий и подавление роста условно-патогенных микроорганизмов [41]. В недавнем исследовании комбинированного действия пробиотиков в сочетании с растительными экстрактами было показано, что применение *Lactobacillus casei* K11 с экстрактами тыквы и листьев шелковицы снижало как уровень глюкозы, так и резистентность к инсулину у мышей с СД и помогало регулировать липидный обмен, окислительный стресс и уровни провоспалительных цитокинов [42].

Перспективным направлением коррекции метаболических нарушений СД 2 является применение новых пробиотиков из состава нормобиоты кишечника. *A. muciniphila* недавно стал новым кандидатом в пробиотики для лечения различных заболеваний [43–45]. По данным М. Dao и соавт. (2016 г.), количество *A. muciniphila* у пациентов с СД 2 значительно снижается [46]. В экспериментах на мышах при пероральном введении *A. muciniphila* было отмечено улучшение секреции глюкагоноподобного пептида (GLP-1) в клетках толстой кишки мышей, снижение толерантности к глюкозе, восстановление кишечного барьера и уменьшение воспаления [47–49]. Кроме того, применение живых культур *A. muciniphila* и специфических мембранных белков, выделенных из этой бактерии, у мышей с ожирением и СД значительно снижало содержание жира и корректировало дислипидемию [50]. Аналогичные эффекты были получены при использовании *A. muciniphila* в отношении пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, у которых отмечалось значительное снижение резистентности к инсулину и улучшался метаболизм липидов, что уменьшало повреждение печени [51].

Еще одним потенциальным пробиотиком при СД 2 является *Faecalibacterium prausnitzii*, бактерия, продуцирующая бутират, которая отрицательно коррелирует с СД 2 [52]. Будучи наиболее распространенными комменсальными бактериями, *F. prausnitzii* играют важную роль в гомеостазе кишечника. Микробный метаболит *F. prausnitzii* обладает противовоспалительным потенциалом при воспалительных заболеваниях кишечника, а нарушение структуры и функции кишечного барьера признано важным звеном патогенеза при СД 2. Эксперименты на мышах линии Db/Db, получавших рекомбинантный меченый белок – микробный противовоспалительный метаболит, продемонстрировали восстановление барьерной функции кишечника за счет восстановления плотного межклеточного соединения и экспрессии белков зоны окклюденс ZO-1 [53]. Но несмотря на открывающиеся перспективы, безопасность применения этой бактерии все еще неясна из-за отсутствия эффективных исследований на людях, требуется проведение дальнейших исследований.

В настоящее время путем генной инженерии были получены генетически трансформированные штаммы бактерий из состава нормобиоты кишечника для пероральной доставки GLP-1 для лечения СД 2. В качестве системы «живой» доставки GLP-1 был использован рекомбинантный штамм *Lactococcus lactis* (*L. lactis*) LL-pUBGLP-1, трансформированный плазмидным вектором, кодирующим кДНК GLP-1 [54]. Исследования терапевтического эффекта LL-pUBGLP-1 после перорального введения на крысах ZDF показали, что пероральный прием генетически модифицированного микроорганизма *L. lactis* может снизить уровень глюкозы в крови и повысить концентрацию инсулина у крыс. Но от применения этого препарата на животных моделях до использования у пациентов СД 2 необходимо пройти долгий путь, нужны длительные клинические исследования для оценки безопасности генетически модифицированных микроорганизмов. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о перспективности применения классических пробиотиков в качестве вспомогательной терапии СД 2, а противоречивость результатов может быть связана с использованием различных

видов и штаммов пробиотических культур, дозировкой, длительностью применения лакто- и бифидобактерий, что требует проведения дальнейших исследований.

## Трансплантация фекальной микробиоты при СД 2

Одним из новых приемов по коррекции дисбиотических нарушений стала трансплантация фекальной микробиоты, которая является наиболее эффективной при тяжелых заболеваниях, вызванных антибиотикорезистентными штаммами. Данная стратегия стала полезной для лечения желудочно-кишечных заболеваний, преимущественно ассоциированных с антибиотикорезистентными и токсигенными микроорганизмами, относящимися к *Clostridioides difficile* и клостридиям R1C группы (*C. ramosum*, *C. innocuum*, *C. clostridioforme*) – возбудителями антибиотикоассоциированной диареи и псевдомембранозного колита, синдрома раздраженного кишечника [55].

В 2012 г. A. Vrieze и соавт. сообщили о первом клиническом испытании фекальной трансплантации при лечении метаболического синдрома на девяти пациентах, в ходе которого после 6 нед лечения значительно улучшилась чувствительность к инсулину, а также увеличилось количество бактерий, продуцирующих бутират [56]. Другое более масштабное исследование продемонстрировало благоприятный эффект трансплантации фекальной микробиоты при лечении метаболического синдрома [57] путем улучшения показателей периферической инсулинорезистентности в краткосрочной перспективе (6 нед) со снижением уровня HbA<sub>1c</sub> и повышением уровня  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в плазме крови. Однако имелись индивидуальные различия в реакции пациентов на эту процедуру: пациенты с низким исходным разнообразием кишечной флоры продемонстрировали более значительный эффект, что позволяет предположить, что характеристики изменения микробиоты кишечника пациентов были решающими факторами, влияющими на лечение. Группа исследователей P. De Groot и соавт. (2020 г.) изучали влияние аллогенной фекальной микробиоты с использованием фекалий доноров после гастрощунтирования по Ру (Roux-en Y gastric bypass – RYGB-D) в сравнении с использованием фекалий доноров с метаболическим синдромом (METS-D) [58]. Результаты показали, что чувствительность к инсулину у пациентов с метаболическим синдромом после 2 нед трансплантации кишечной флоры METS-D была значительно снижена, что сопровождалось увеличением содержания литохолевой кислоты, дезоксихолевой кислоты и изолиохолевой кислоты. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что аллогенная микробиота с использованием фекальной трансплантации от доноров METS-D по сравнению с донорами с RYGB-D снижает чувствительность к инсулину у реципиентов с метаболическим синдромом, что требует определения характеристики донора для эффективной трансплантации у людей с инсулинорезистентностью.

## Заключение

Микробиота кишечника играет важную роль при СД 2, оказывая влияние на метаболические функции организма. Кишечная микробиота может быть использована не только в качестве диагностического биомаркера СД 2, но и в качестве потенциальной мишени для разработки новых терапевтических подходов. Мультиомные исследования (метабеномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика) помогут расшифровке молекулярных механизмов участия кишечной микробиоты в патогенезе СД 2 и разработке способов его лечения и профилактики этого заболевания. Использование пребиотиков, пробиотиков, постбиотиков и фагмимбиотиков – ингредиентов на основе полезных бактерий человека и животных, а также функциональных продуктов, содержащих ингредиенты, включая живые ми-

кроорганизмы, их компоненты и метаболиты с иммуномодулирующей, нейромодулирующей и антистрессовой активностью, могут не только оказывать общий оздоравливающий эффект и использоваться в дополнение к базовым нутрициентам, но и воздействовать на патогенетические механизмы при СД 2, что требует проведения дальнейших многоцентровых и всесторонних исследований.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010;5(2):e9085.
- Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60.
- Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):97-104 [Demidova TY, Lobanova KG, Oinotkinova OS. Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(10):97-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.10.000778
- Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1-24.
- Pingitore A, Chambers ES, Hill T, et al. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):257-65.
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99-103.
- Chen PC, Chien YW, Yang SC. The alteration of gut microbiota in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2019;63-64:51-6.
- Zhou W, Sailani MR, Contrepois K, et al. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes. *Nature*. 2019;569(7758):663-71.
- Chávez-Carbajal A, Pizano-Zárate ML, Hernández-Quiroz F, et al. Characterization of the Gut Microbiota of Individuals at Different T2D Stages Reveals a Complex Relationship with the Host. *Microorganisms*. 2020;8(1):94.
- Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810-20.
- Zhong H, Ren H, Lu Y, et al. Distinct gut metagenomics and metaproteomics signatures in prediabetics and treatment-naïve type 2 diabetics. *EBioMedicine*. 2019;47:373-83.
- Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(44):15718-23.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31.
- Peng W, Huang J, Yang J, et al. Integrated 16s rRNA Sequencing, Metagenomics, and Metabolomics to Characterize Gut Microbial Composition, Function, and Fecal Metabolic Phenotype in Non-Obese Type 2 Diabetic Goto-Kakizaki Rats. *Front Microbiol*. 2020;10:3141.
- Yu F, Han W, Zhan G, et al. Abnormal gut microbiota composition contributes to cognitive dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(22):10454-67.
- Yu F, Han W, Zhan G, et al. Abnormal gut microbiota composition contributes to cognitive dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(10):3262-79.
- Yang R, Jia Q, Mehmood S, et al. Genistein Ameliorates Inflammation and Insulin Resistance Through Mediation of Gut Microbiota Composition in Type 2 Diabetic Mice. *Eur J Nutr*. 2021;60(4):2155-68.
- Kieler IN, Osto M, Hugentobler L, et al. Diabetic cats have decreased gut microbial diversity and a lack of butyrate producing bacteria. *Sci Rep*. 2019;9(1):4822.
- Okazaki F, Zang L, Nakayama H, et al. Microbiome Alteration in Type 2 Diabetes Mellitus Model of Zebrafish. *Sci Rep*. 2019;9(1):867.
- Hill JH, Franzosa EA, Huttenhower C, et al. A conserved bacterial protein induces pancreatic beta cell expansion during zebrafish development. *Elife*. 2016;5:e20145.
- Zhang J, Ni Y, Qian L, et al. Decreased Abundance of Akkermansia muciniphila Leads to the Impairment of Insulin Secretion and Glucose Homeostasis in Lean Type 2 Diabetes. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(16):e2100536.
- Gu C, Yang Y, Xiang H, et al. Deciphering bacterial community changes in Zucker diabetic fatty rats based on 16S rRNA gene sequences analysis. *Oncotarget*. 2016;7(31):48941-52.
- Zhang Y, Wu T, Li W, et al. Lactobacillus casei LC89 exerts antidiabetic effects through regulating hepatic glucagon response and gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Food Funct*. 2021;12(18):8288-99.
- Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019;51(4):600-5.
- Craciun CI, Neag MA, Catinean A, et al. The relationships between gut microbiota and diabetes mellitus, and treatments for diabetes mellitus. *Biomedicines*. 2022;10(2):308.
- Gou W, Ling CW, He Y, et al. Interpretable machine learning framework reveals robust gut microbiome features associated with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(2):358-66.
- Ternak G, Berenyi K, Kun S, et al. Inverse association between use of broad spectrum penicillin with beta-lactamase inhibitors and prevalence of type 1 diabetes mellitus in Europe. *Sci Rep*. 2021;11(1):16768.
- Park SJ, Park YJ, Chang J, et al. Association between antibiotics use and diabetes incidence in a nationally representative retrospective cohort among Koreans. *Sci Rep*. 2021;11(1):21681.
- Малаева Е.Г., Стома И.О. Возможности модификации кишечного микробиома. *Архив внутренней медицины*. 2022;12(5):341-51 [Malaeva EG, Stoma IO. Possibilities and Prospects of Modification of the Intestinal Microbiome. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(5):341-51 (in Russian)].
- Liang T, Wu L, Xi Y, et al. Probiotics supplementation improves hyperglycemia, hypercholesterolemia, and hypertension in type 2 diabetes mellitus: An update of meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(10):1670-88.
- Isaeva G, Isaeva R. Probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: reality and perspective. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2022;68(3):277-88.
- Исаева Г.Ш., Исаева Р.А. Механизмы межмикробных взаимодействий между пробиотическими микроорганизмами и *Helicobacter pylori*. *KMAX*. 2023;3:225-38 [Isaeva GS, Isaeva RA. Mechanisms of microbial interactions between probiotic microorganisms and *Helicobacter pylori*. *KMAX*. 2023;3:225-38 (in Russian)].
- Ferrario C, Taverniti V, Milani C, Fiore W, et al. Modulation of fecal Clostridiales bacteria and butyrate by probiotic intervention with *Lactobacillus paracasei* DG varies among healthy adults. *J Nutr*. 2014;144(11):1787-96. DOI:10.3945/jn.114.197723. Erratum in: *J Nutr*. 2015;145(4):839.
- Guida F, Turco F, Iannotta M, et al. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain Behav Immun*. 2018;67:230-45. DOI:10.1016/j.bbi.2017.09.001
- Kim K, Lee S, Park SC, et al. Role of an unclassified Lachnospiraceae in the pathogenesis of type 2 diabetes: a longitudinal study of the urine microbiome and metabolites. *Exp Mol Med*. 2022;54(8):1125-32. DOI:10.1038/s12276-022-00816-x
- Compare D, Rocco A, Coccoli P, et al. *Lactobacillus casei* DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: an ex-vivo organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):53. DOI:10.1186/s12876-017-0605-x
- Cremon C, Guglielmetti S, Gargari G, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 on symptoms, gut microbiota, short chain fatty acids, and immune activation in patients with irritable bowel syndrome: A pilot randomized clinical trial. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(4):604-13. DOI:10.1177/2050640617736478
- Tao YW, Gu YL, Mao XQ, et al. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a metaanalysis. *J Transl Med*. 2020;18(1):30.
- Ardehsirlarijani E, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S, et al. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Daru*. 2019;27(2):827-37.
- Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr*. 2016;115(7):1167-77.
- Нургалеева Е.А., Линецкая О.И., Левина Я.В., и др. Перспективы фармакотерапии сахарного диабета с применением коррекции микробиоты желудочно-кишечного тракта. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023;20(2):157-60 [Nurgaleeva EA, Linetskaya OI, Levina YV, et al. Prospects for pharmacotherapy of diabetes mellitus using modern approaches to the correction of the gut microbiota. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2023;20(2):157-60 (in Russian)]. DOI:10.19163/1994-9480-2023-20-2-157-160

42. Zhang Z, Bai L, Guan M, et al. Potential probiotics *Lactobacillus casei* K11 combined with plant extracts reduce markers of type 2 diabetes mellitus in mice. *J Appl Microbiol.* 2021;131(4):1970-82.
43. Cheng D, Xie MZ. A review of a potential and promising probiotic candidate – *Akkermansia muciniphila*. *J Appl Microbiol.* 2021;130(6):1813-22.
44. Zhai Q, Feng S, Arjan N, et al. A next generation probiotic, *Akkermansia muciniphila*. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(19):3227-36.
45. Шендеров Б.А., Юдин С.М., Загайнова А.В., и др. *Akkermansia muciniphila* – новый универсальный пробиотик на основе живых комменсальных бактерий кишечника человека и животных: действительность или легенда? *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2019;96(4):105-15.
46. Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut.* 2016;65(3):426-36.
47. Hansen CH, Krych L, Nielsen DS, et al. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia.* 2012;55(8):2285-94.
48. Zhao S, Liu W, Wang J, et al. *Akkermansia muciniphila* improves metabolic profiles by reducing inflammation in chow diet-fed mice. *J Mol Endocrinol.* 2017;58(1):1-14.
49. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(22):9066-71.
50. Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med.* 2017;23(1):107-113.
51. Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* 2019;25(7):1096-103.
52. Wu H, Tremaroli V, Schmidt C, et al. The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Cell Metab.* 2020;32(3):379-90.
53. Xu J, Liang R, Zhang W, et al. Faecalibacterium prausnitzii-derived microbial anti-inflammatory molecule regulates intestinal integrity in diabetes mellitus mice via modulating tight junction protein expression. *J Diabetes.* 2020;12(3):224-36.
54. Agarwal P, Khatri P, Billack B, et al. Oral delivery of glucagon like peptide-1 by a recombinant *Lactococcus lactis*. *Pharm Res.* 2014;31(12):3404-14.
55. Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clin Chim Acta.* 2020;503:90-8.
56. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143(4):913-6. DOI:10.1053/j.gastro.2012.06.031. Erratum in: *Gastroenterology.* 2013;144(1):250.
57. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab.* 2017;26(4):611-9.e6. DOI:10.1016/j.cmet.2017.09.008
58. De Groot P, Scheithauer T, Bakker GJ, et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut.* 2020;69(3):502-12.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU