

Роль кишкової мікробіоти в регуляції інкретинових ефектів



К. О. Шишкань-Шишова, О. В. Зінич

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

Зважаючи на те, що ожиріння та асоційовані з ним дисметаболическі захворювання, такі як цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, сьогодні повсюдно досягли масштабів епідемії, розробка ефективних профілактичних та терапевтичних заходів є дуже важливою для систем охорони здоров'я у всьому світі. Відомо, що ЦД 2-го типу виникає на підґрунті інсулінорезистентності (ІР) периферичних тканин і супроводжується множинними гормональними та метаболічними порушеннями. Встановлено, що характерною для ЦД 2-го типу є ентероендокринна дисфункція, зокрема зниження активності глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) — ентерогормону групи інкретинів, який виділяють клітини кишечника у відповідь на прийом їжі та регулюють вивільнення панкреатичних гормонів і ферментів [1, 2].

Значний прогрес, досягнутий у розумінні патофізіологічних механізмів розвитку ЦД 2-го типу, сприяв появі нових антигіперглікемічних препаратів, зокрема агоністів ГПП-1. Ефективність та безпеку аналогів ГПП-1 доведено в значній кількості клінічних досліджень, результати яких демонструють низький ризик гіпоглікемії та ефективне зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), а також проявляють виражені метаболічні та плейотропні ефекти [3, 4]. Одним із важливих ефектів агоністів рецепторів ГПП-1 є зменшення маси тіла завдяки анорексигенній дії та гальмуванню спорожнення шлунка. Враховуючи дані про те, що порушення ефектів ГПП-1 відіграє значну роль у формуванні фенотипо-

вих особливостей (типу ожиріння), терапія з використанням аналогів ГПП-1 може забезпечити успішний клінічний підхід до зменшення надмірної маси тіла та контролю за перебігом ЦД 2-го типу [5]. Разом з тим ефективність препаратів даного класу не у всіх випадках відповідає очікуванням, що може бути пов'язано з різними причинами і зокрема порушенням балансу кишкової мікробіоти [6].

Останніми роками накопичено значну кількість доказів того, що мікроорганізми, які колонізують кишечник людини (відомі як мікробіота кишечника), відіграють ключову роль у фізіології та обміні речовин та активно впливають на метаболізм людського організму. За результатами численних клінічних та епідеміологічних досліджень встановлено зв'язок між якісними та кількісними змінами стану мікробіоти та ожирінням, ІР, метаболічним синдромом (МС) та ЦД 2-го типу. У зв'язку з цим актуальною проблемою сучасної медицини стало розкриття механізмів, які лежать в основі впливу мікробіоти кишечника на глікемію та резистентність до інсуліну в організмі людини. До цих механізмів належать дія на секрецію інкретинів, продукція коротколанцюгових жирних кислот, метаболізм жовчних кислот та регуляція жирової тканини. Виявлено, що деяка частина інкретинового ефекту опосередковується впливом кишкової мікробіоти, яка за рахунок бактеріальних метаболітів може регулювати кількість та секреторну діяльність клітин ендотелію, що продукують інкретини [6—8].

Усе це обґрунтовує необхідність вивчення складу і функції кишкової мікробіоти та розкриття механізмів її взаємодії з ентероендокринною системою у формуванні метаболічного фенотипу.

Зв'язок кишкової мікробіоти з дисметаболічними захворюваннями та молекулярні механізми модуляції метаболічних процесів

Роль мікробіоти кишечника як у здорових людей, так і у пацієнтів з різними захворюваннями на сьогодні є об'єктом інтенсивного дослідження [9—11]. На даний час мікробіоту визнано справжнім функціональним «органом» через її величезний вплив на здоров'я людини. Переважна більшість мікроорганізмів перебуває в кишковому тракті, де вони беруть активну участь у травленні, харчуванні, імунній регуляції та обміні речовин [12—14]. Склад та активність мікробіоти кишечника можуть змінюватися з часом і залежать від різних чинників, включаючи спадковість, стать, вік, особливості харчування, стан здоров'я та застосування лікарських засобів і зокрема антибіотиків [15]. Підраховано, що в людському організмі налічується до 100 трлн мікроорганізмів, і колективний набір генів мікробів у кишечнику приблизно в 150 разів більший за геном людини. У складі здорової кишкової мікробіоти домінують *Bacteroidetes* та *Firmicutes*, включаючи види родів *Ruminococcus*, *Lactobacillus* і *Clostridium*, які становлять понад 90 % відомих філогенетичних категорій. У меншій кількості також наявні *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria* [16, 17].

Протягом останнього десятиліття автори великої кількості публікацій повідомляли про визначну роль мікробіоти в метаболічних захворюваннях. Зокрема накопичені дані свідчать про зв'язок між порушеннями мікробіоми кишечника (які називаються дисбіозом) та ожирінням, порушенням глікемічного контролю, а отже, патофізіологічними механізмами розвитку МС та ЦД 2-го типу [18—20]. Так, у дослідях на тваринах встановлено, що ожиріння пов'язане зі зміною чисельності, різноманітності та метаболічної функції мікробіоти кишечника, зокрема відзначено збільшення чисельності *Firmicutes* та зменшення — *Bacteroidetes* порівняно з таким у людей з астенічним фенотипом [21, 22]. У клінічних дослідженнях за участю людей також виявлено зв'язок між змінами співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) та ступенем ожиріння, хоча результати в різних дослідженнях можуть змінюватися залежно від розбіжностей в лабораторних протоколах, дизайні та методології дослідження [23, 24].

Взаємодія мікробіоти кишечника та організму людини включає складну мережу метаболічних шляхів і біологічно активних молекул, секретованих кишковими бактеріями. Проникність кишечника та переміщення бактерій до «хазяїна» регулюються різноманітними сигнальними шляхами, порушення яких пов'язано з розвитком системного запалення («метаболічної ендотоксемії») [25]. Взаємний вплив мікробіоти кишечника та імунної системи організму людини, широко представленої в кишечнику, може позначатися на імунологічному статусі, сприйнятливості до інфекцій, розвитку запальних захворювань та аутоімунних процесів [26, 27]. Ріст потенційно патогенних мікроорганізмів може спричинити місцеву запальну реакцію шляхом локальної активації рецепторів вродженого імунітету з подальшою продукцією прозапальних цитокінів або токсичних сполук, що призводить до підвищення проникності слизової оболонки кишечника та спричиняє системне запалення, яке, своєю чергою, є одним з основних патофізіологічних чинників IP та ЦД 2-го типу.

В кишечнику існують різні механізми, що забезпечують його сприятливий мікробіотичний склад, а також регулювання надмірного росту мікробіоти і обмеження колонізації патогенів. Один із механізмів того, як спрямована модуляція мікробіоти кишечника може запобігти дисметаболічним захворюванням, пов'язують зі зменшенням вираженості запалення шляхом впливу на транслокацію і системні концентрації ендотоксину ліпополісахариду (ЛПС) — компонента зовнішньої клітинної стінки грамнегативних бактерій, який спричиняє метаболічну ендотоксемию.

Важливим метаболітом мікробіального походження є коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) (2—6 атомів вуглецю), які виробляють сахаролітичні бактерії в товстій та сліпій кишці людини після анаеробної ферментації неперетравлюваних харчових волокон. Ацетат, пропіонат і бутират представляють 95 % КЛЖК і є одними з найпоширеніших мікробіотичних сполук. КЛЖК — приклад зв'язку між мікробіомом кишечника та організмом людини: дієта забезпечує неперетравлювані харчові волокна для сприяння росту бактерій, а кишкові бактерії, своєю чергою, породжують КЛЖК, які можуть бути використані як енергетичні субстрати. КЛЖК включаються до багатьох біологічних шляхів, сприяють росту колоноцитів кишечника, поліпшують контроль глікемії [28]. За результатами рандомізованого клінічного дослідження з використанням підходів мета-

геноміки встановлено, що у пацієнтів із ЦД 2-го типу лише невелика кількість штамів, що продукують КЛЖК (15 штамів з трьох різних філ), збільшувалась у відповідь на прийом добавок харчових волокон. Отже, такі 15 штамів можуть бути потенційними ключовими ланками зв'язків між мікробіотою кишечника та організмом, а цільове відновлення цих виробників КЛЖК може бути новим підходом до контролю ЦД 2-го типу [10].

З'ясовано, що модифікація у мікробіомі кишечника генів ферментів, які метаболізують ЖК, відіграє важливу роль в метаболічному статусі людини. Зокрема у пацієнтів із ЦД 2-го типу мікробіота кишечника характеризується значним зниженням активності гідрогенази жовчних солей, отриманої з фірмікутів. Отже, мікробіоту кишечника можна розглядати як головний чинник гомеостазу жовчі, і будь-яка модифікація мікробної спільноти може порушити профіль ЖК організму та змінити фізіологічні функції [29, 30]. Встановлено, що низькомолекулярні сполуки, включаючи КЛЖК, цистеїн/N-ацетилцистеїн та алілмеркаптан/діалісульфід, що утворюються під час мікробного метаболізму, можуть перешкоджати діяльності деяких ферментів, відповідальних за епігенетичні модифікації [26]. Крім того, біфідо- та лактобактерії виробляють фолат, що стимулює генерацію важливого донора метилової групи S-аденозилметіоніну (SAM). Метіонін, що надходить з їжею, модулює склад мікробіоти організму та бактеріальний метаболізм, надаючи субстрати для синтезу SAM. Індигенні (корінні) бактерії кишечника можуть впливати на біодоступність дієтичних метильних груп, спричиняючи гіпометилування декількох шляхів, пов'язаних з епігенетичними модифікаціями. Зменшення метилування ДНК може призводити до зниження вмісту SAM, зростання концентрації гомоцистеїну в плазмі крові та підвищення ризику розвитку захворювань печінки і судин, а також злоякісних процесів.

Результати експериментальних та клінічних досліджень продемонстрували, що мікробіота кишечника належить до визначальних епігенетичних чинників, пов'язаних з патогенетичними механізмами МС та ЦД 2-го типу [31, 32].

Взаємозв'язок мікробіоти кишечника та інкретинової функції

Одним з найважливіших з клінічної точки зору є інсулінотропний та глюкагоностатичний ефект ГПП-1, що відповідає за функціональний баланс

α - і β -клітин підшлункової залози та стимуляцію першої фази секреції інсуліну, сприяючи зниженню як базальної, так і постпрандіальної глікемії. Молекулярні механізми дії ГПП-1 опосередковуються підвищенням рівня цАМФ з подальшою активацією протеїнкінази — шляхів, які стимулюють секрецію інсуліну в β -клітинах підшлункової залози, разом з підвищеними рівнями Ca^{2+} та АТФ. Дослідження, проведені як *in vitro*, так і *in vivo*, довели, що міметики ГПП-1 послаблюють стрес ендоплазматичного ретикулуму, регулюють аутофагію, сприяють перепрограмуванню метаболізму, стимулюють протизапальні процеси та нейропротекторні шляхи, змінюють експресію генів [33].

Встановлено, що ГПП-1 за рахунок рецепторів, розташованих в головному мозку, бере участь у регуляції харчової поведінки як анорексигенний фактор (підвищує відчуття ситості та насичення), таким чином забезпечуючи короткотривалий контроль регуляції енергобалансу і як наслідок — зменшення маси тіла. Крім впливу на глікемічний контроль ГПП-1 виявляє низку позаглікемічних (плейотропних) ефектів, включаючи дію на швидкість просування хімусу в травному тракті, вплив на рівень артеріального тиску, зміни ліпідного спектра плазми крові, рівні маркерів запалення. Дані ефекти обумовлені взаємодією з рецепторами ГПП-1, які надзвичайно широко експресовані в багатьох тканинах і органах: підшлунковій залозі, травному тракті, серцево-судинній, центральній нервовій системах, нирках [34]. Інший інкретин — ГПП-2 — посилює функцію кишкового епітеліального бар'єра через вплив на параклітинні і трансклітинні шляхи, зміцнюючи тісні контакти між клітинами епітелію [35, 36].

Дані клінічних та експериментальних досліджень продемонстрували, що певна частина ефекту інкретинів може бути зумовлена впливом кишкової мікробіоти. Так, виявлено, що ферментаційна дія мікробіоти кишечника в товстій кишці може позитивно впливати на кількість ентероендокринних клітин та їхню секреторну функцію [6]. Мікробіотичний дисбактеріоз кишечника, навпаки, знижував експресію рецептора ГПП-1 (ГПП-1R) і нейрональної синтази азоту оксиду (nNOS) в енте-ральній нервовій системі та перешкоджав індукованому ГПП-1 виробленню азоту оксиду, отже, запобігав активації осі кишечник — мозок — периферичні тканини, необхідної для контролю секреції інсуліну та спорожнення шлунка [37].

Деякі бактерії можуть безпосередньо регулювати секрецію інкретинів за допомогою метаболічних сполук, які вони виробляють. Так, сірководень (H_2S), біоактивний метаболіт, що виробляється в товстій кишці сульфатвідновлювальними бактеріями, може стимулювати у мишей кишкову продукцію ГПП-1. Додавання в їжу тварин пребіотика хондроїтину сульфату збільшувало кількість редуруючих бактерій, підвищувало рівень ГПП-1, чутливість до інсуліну, покращувало контроль глікемії та зменшувало кількість спожитої їжі [38].

У гризунів під впливом пробіотиків підвищувався також рівень ГПП-2, що сприяло зниженню проникності кишечника за рахунок збільшення експресії білків (оклюдину і зонуліну), що забезпечують тісні контакти кишкових епітеліальних клітин [6, 39]. Збільшення вивільнення ГПП-2, ймовірно, було опосередковано змінами в кишечнику рівня вільних ЖК, зокрема бутирату — однієї з КЛЖК, які утворюються при ферментації пребіотиків кишковою мікробіотою [40]. КЛЖК (ацетат і пропіонат) спричиняли вивільнення ГПП-1 у культивованих кишкових ентероендокринних L-клітинах за рахунок активації сполучених з протеїном G рецепторів Gpr41 та Gpr43 (FFAR2 та FFAR3), що також здатні впливати на чутливість до інсуліну через інкретинову відповідь [41].

В експериментах на моделях ЦД 2-го типу у тварин показано, що деякі пробіотики покращували контроль рівня глюкози шляхом збільшення секреції інкретинів. Так, щоденне введення специфічних бактеріальних штамів зумовлювало підвищення рівня кишкового ГПП-1, сприяло зниженню постпрандіальної глікемії та поліпшенню чутливості до інсуліну [42, 43].

Індукція секреції інкретинів при використанні декількох бактеріальних штамів клінічно підтверджена. У проспективному рандомізованому дослідженні за участі людей з глюкозотолерантністю ($n = 21$) щоденне споживання *Lactobacillus reuteri* SD5865 протягом 4 тиж підвищило стимульовану глюкозою відповідь на ГПП-1 на 76 % порівняно з показником в контрольній групі. Ця посилена секреція ГПП-1 асоціювалась з підвищенням концентрації інсуліну та C-пептиду на 49 та 55 % відповідно [42].

Вплив застосування агоністів рецепторів ГПП-1 на кишкову мікробіоту

Оскільки дисглікемія у хворих на ЦД 2-го типу зазвичай супроводжується недостатністю секреції

ГПП-1, у даних осіб можуть бути ефективними агоністи рецепторів ГПП-1 в адекватних дозах. Проте клінічні спостереження свідчать, що в деяких випадках терапія на основі ГПП-1 не завжди досягає запланованих терапевтичних результатів, тобто спостерігається резистентність до аналогів ГПП-1. Однією з причин даного стану можуть бути зміни складу мікробіоти кишечника.

Результати клінічних досліджень показали, що застосування агоністів рецепторів ГПП-1 може спричинити більш значне зменшення маси тіла, ніж можна досягти, лише обмеживши споживання їжі, що вказує на існування додаткових механізмів, які лежать в основі ефекту схуднення. Так, в 11 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які протягом 6 тиж приймали ліраглутид, відзначено зниження рівня глікемії паралельно зі зменшенням утворення газів (водню і метану) за даними лактулозного дихального тесту, що є непрямим свідченням позитивних змін кишкової мікробіоти [43].

Дані експериментів на тваринах продемонстрували, що зміни мікробіоти кишечника мали також суттєвий вплив на обмін ліпідів, накопичення та ектопічне відкладення жиру. Так, у щурів ліній Wistar з ожирінням та лінії Goto-Kakizaki (GK) з ожирінням і ЦД ліраглутид запобігав збільшенню маси, модулюючи мікробіологічний склад кишечника за рахунок посилення мікробіального профілю, характерного для астеничного фенотипу [44]. Аналогічні результати отримані при введенні ліраглутиду мишам з ожирінням ліній Ob/ob. Аналіз мікробіоти кишечника показав, що ліраглутид змінив загальний склад, а також відносну кількість філотипів, пов'язаних з надмірною масою. У тварин відзначено зниження рівня *Proteobacteria* та підвищення — *Akkermansia muciniphila* [45].

В іншому експериментальному порівняльному дослідженні ефектів саксагліптину та ліраглутиду виявлено, що останній може модулювати склад мікробіоти кишечника мишей, індукуючи створення бактеріального профілю, що асоціюється зі зменшенням маси. Застосування ліраглутиду одночасно сприяло зменшенню кількості філотипів, які корелюють зі збільшенням маси. Це дослідження продемонструвало, що агоніст рецепторів ГПП-1 може модулювати склад мікробіоти кишечника, вказуючи на те, що ГПП-1 як інкретиновий гормон може бути одним із чинників, що беруть участь в створенні збалансованого статусу симбіозу мікробів з організмом [46, 47].

В експериментальному дослідженні у мишей, що зростали в стерильних умовах (germfree — GF), вивчали вплив мікробіоти кишечника на взаємозв'язок експресії ГПП-1/рецепторів ГПП-1 (ГПП-1R) та моторики травного тракту. Тваринам GF перорально вводили бактеріальну суспензію з фекалій тварин, що не мають патогенів, тим самим відновлюючи кишковий мікріобіом. Експресію ГПП-1 та ГПП-1R досліджували з використанням імуногістохімічних методів, а час транзиту травного тракту вимірювали шляхом введення розчину карміну червоного. Виявлено, що ГПП-1 експресувався в ентероендокринних клітинах слизової оболонки товстої кишки, а ГПП-1R — у нервових клітинах по всій внутрішній стінці травного тракту. Після відновлення мікробіоти кишечника у мишей GF кількість ГПП-1R-позитивних клітин була значно меншою, ніж у контрольних мишей GF без відновлення. Час транзиту травним трактом був значно коротшим у мишей GF з відновленою мікробіотою, ніж у контрольних мишей GF, і корелював із кількістю GLP-1R-позитивних клітин у всій стінці травного тракту. Результати засвідчили, що мікробіота кишечника може прискорити або принаймні змінити моторику травного тракту, пригнічуючи експресію рецепторів ГПП-1 у нервових клітинах ендотелію по всьому травному тракту [48].

Отже, накопичені на сьогодні наукові дані свідчать про те, що мікробіота кишечника виконує в організмі низку функцій, пов'язаних з регуляцією ендокринної секреції, засвоєнням та депонуванням поживних речовин, підтримкою метаболічного гомеостазу та самопочуття, а також виступає епігенетичним чинником формування метаболічного фенотипу людини. Модуляція кишкової мікробіоти, вірогідно, є одним з чинників, що впливають на секрецію ентероендокринних пептидів. Отже, мікробіота кишечника може служити потенційною терапевтичною мішенню для впливу на розвиток ожиріння, МС та ЦД 2-го типу [49].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, обробка матеріалу — О. В. Зінич, К. О. Шишкань-Шишова; написання тексту — К. О. Шишкань-Шишова; редагування тексту — О. В. Зінич.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sami W, Ansari T, Butt N, Ab Hamid R. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review Int J Health Sci. (Qassim). 2017;11(2):65–71.
2. Rattarasarn C. Dysregulated lipid storage and its relationship with insulin resistance and cardiovascular risk factors in non-obese Asian patients with type 2 diabetes. Adipocyte. 2018;7(2):71–80.
3. Kalra S, Das AK, Sahay RK et al. Consensus Recommendations on GLP-1 RA Use in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: South Asian Task Force. Diabetes Therapy. 2019;10(5):1645–1717.
4. Ryan D, Acosta A. GLP-1 Receptor Agonists: Nonglycemic Clinical Effects in Weight Loss and Beyond. Obesity (Silver Spring). 2015;23(6):1119–1129.
5. Anandhakrishnan A, Korbonits M. Glucagon-like peptide 1 in the pathophysiology and pharmacotherapy of clinical obesity. World J Diabetes. 2016;7(20):572–598.
6. Cani P, Lecourt E, Dewulf E et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. Amer. J. Clin. Nutr. 2009;90:1236–1243.
7. Yamane S, Inagaki S. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis. J Diabetes Investig. 2018;9(2):262–264.
8. Pichette J, Fynn-Sackey N, Gagnon J. Hydrogen sulfide and sulfate prebiotic stimulates the secretion of GLP-1 and improves glycaemia in male mice. Endocrinology. 2017;15(10):3416–3425.
9. Shen J, Obin M, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. Mol Aspects Med. 2013;34(1):39–58.
10. Zhao L, Chen Y, Xia F et al. A Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Lowers Weight by Modulating the Structure of Gut Microbiota. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:233.
11. Chassaing B, Gewirtz A. Gut microbiota, low-grade inflammation, and metabolic syndrome. Toxicol Pathol. 2014;42(1):49–53.
12. Okubo H, Nakatsu Y, Kushiyaama A et al. Gut Microbiota as a Therapeutic Target for Metabolic Disorders. Curr Med Chem. 2018;25(9):984–1001.
13. Proal A, Lindseth I, Marshall T. Microbe-Microbe and Host-Microbe Interactions Drive Microbiome Dysbiosis and Inflammatory Processes. Discovery Medicine. 2017;23:124.
14. Almonacid D, Kraal L, Ossandon F et al. 16S rRNA gene sequencing and healthy reference ranges for 28 clinically relevant microbial taxa from the human gut microbiome. PLoS ONE. 2017;12:e0176555.
15. Martí JM, Martínez-Martínez D, Rubio T et al. Health and

- disease imprinted in the time variability of the human microbiome. *mSystems*. 2017;2:e00144-16.
16. Gérard C, Vidal H. Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:29.
 17. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635–1638.
 18. Aydin Ö, Nieuwdorp M, Gerdes V. The gut microbiome as a target for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(8):55.
 19. Sircana A, Framarin L, Leone N et al. Altered Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Just a Coincidence? *Curr Diab Rep*. 2018;13(18-10):98.
 20. Harsch IA, Konturek PC. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into «Old» diseases. *Med Sci*. 2018;6:E32.
 21. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541–546.
 22. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500:585–588.
 23. Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*. 2013;62:3341–3349.
 24. Zhao L, Zhang F, Ding X. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018;359(6380):1151–1156.
 25. Shen J, Obin M, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol. Aspects. Med*;2013;34(1):39–58.
 26. Sonnenburg J, Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56–64.
 27. Llorente C, Schnabl B. The gut microbiota and liver disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1:275–284.
 28. Kaiko G, Ryu S, Koues O et al. The colonic crypt protects stem cells from microbiota-derived metabolites. *Cell*. 2016;167:1137.
 29. Martoni C, Labbé A, Ganopolsky J et al. Changes in bile acids, FGF-19 and sterol absorption in response to bile salt hydrolase active *L. reuteri* NCIMB 3(0242). *Gut Microbes*. 2015;6:57–65.
 30. Labbé A, Ganopolsky J, Martoni C et al. Bacterial bile metabolising gene abundance in Crohn's, ulcerative colitis and type 2 diabetes metagenomes. *PLoS ONE*. 2014;9:e115175.
 31. Harsch I, Konturek P. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into «Old» diseases. *Med Sci*. 2018;6:E32.
 32. Aydin Ö, Nieuwdorp M, Gerdes V. The Gut Microbiome as a Target for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(8):55.
 33. Rowlands J, Heng J, Newsholme P, Carlessi R. Pleiotropic Effects of GLP-1 and Analogs on Cell Signaling, Metabolism, and Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:672.
 34. Ryan D, Acosta A. GLP-1 Receptor Agonists: Nonglycemic Clinical Effects in Weight Loss and Beyond. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(6):1119–1129.
 35. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27:740–756.
 36. Nauck M, Meier J. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes. Obes Metab*. 2018;20(1):5–21.
 37. Yamane S, Inagaki N. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis. *J Diabetes Investig*. 2018;9(2):262–264.
 38. Pichette J, Fynn-Sackey N, Gagnon J. Hydrogen sulfide and sulfate prebiotic stimulates the secretion of GLP-1 and improves glycemia in male mice. *Endocrinology*. 2017;158:3416–3425.
 39. Moran G, O'Neill C, McLaughlin J. GLP-2 enhances barrier formation and attenuates TNF α -induced changes in a Caco-2 cell model of the intestinal barrier. *Regul Pept*. 2012;178:95–101.
 40. Ramnani P, Chittarari R, Tuohy K et al. In vitro fermentation and prebiotic potential of novel low molecular weight polysaccharides derived from agar and alginate seaweeds. *Anaerobe*. 2012;18:1–6.
 41. Tolhurst G, Heffron H, Lam Y et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61(2):364–371.
 42. Simon MC, Strassburger K, Nowotny B et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept. *Diabetes Care*. 2015;38:1827–1834.
 43. Moffa S, Tesori V, Sun V et al. Liraglutide treatment in obese diabetic patients modulates gut microbiota. *Diabetes*. 2019;68(1):999.
 44. Li X, Zhao J, Zhang H, Chen W. *Lactobacillus casei* CCFM419 attenuates type 2 diabetes via a gut microbiota dependent mechanism. *Food Funct*. 2017;8:3155–3164.
 45. Moreira GV, Azevedo FF, Ribeiro L et al. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese mice. *J Nutr Biochem*. 2018;62:143–154.

46. Wang L, Li P, Tang Z et al. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep.* 2016;6:33251.
47. Montandon SA, Jornayvaz FR. Effects of Antidiabetic Drugs on Gut Microbiota Composition. *Genes.* 2017;8(250):1–12.
48. Yang M, Fukui H, Eda H et al. Involvement of gut microbiota in association between GLP-1/GLP-1 receptor expression and gastrointestinal motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(4):G367–G373.
49. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.* 2017;7:54.

РЕЗЮМЕ

Роль кишкової мікробіоти в регуляції інкретинових ефектів

К. О. Шишкань-Шишова, О. В. Зінич

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комисаренка НАМН України», Київ

Даний огляд присвячений аналізу даних літератури щодо ролі кишкового мікробіоценозу як епігенетичного чинника у формуванні фенотипу організму, в тому числі таких поширених дисметаболических станів, як ожиріння, метаболічний синдром (МС) і цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Встановлено, що мікроорганізми, які населяють кишковий тракт, відіграють принципово важливу роль у травленні, харчуванні, імунній регуляції та обміні речовин, сприяючи підтримці метаболічного гомеостазу. Результати клінічних та епідеміологічних досліджень продемонстрували зв'язок між якісними та кількісними змінами стану мікробіоти (дисбіозом) і патофізіологічними механізмами розвитку ожиріння, дисглікемії та дисліпідемії, впливаючи на глікемію та чутливість до інсуліну в організмі людини. До механізмів, які формують основу метаболічного впливу мікробіоти кишечника, належать дія на секрецію інкретинів, продукцію коротколанцюгових жирних кислот, метаболізм жовчних кислот та регуляцію стану жирової тканини. В огляді обговорено особливості зв'язку між мікробіотою кишечника та ентероендокринною секрецією, зокрема вплив мікробіальних метаболітів на секрецію ендогенного глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), а також ефект лікарських препаратів групи агоністів рецепторів ГПП-1 на склад і функцію мікробіоти.

Оскільки кишкова мікробіота є одним з чинників, що впливає на секрецію ентероендокринних пептидів, зміна її складу може служити потенційною терапевтичною мішенню для впливу на розвиток ожиріння, МС та ЦД 2-го типу.

Ключові слова: мікробіота кишечника, цукровий діабет 2-го типу, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.

РЕЗЮМЕ

Роль кишечной микробиоты в регуляции инкретиновых эффектов

К. А. Шишкань-Шишова, О. В. Зинич

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

Данный обзор посвящен анализу данных литературы о роли кишечного микробиоценоза как эпигенетического фактора в формировании фенотипа организма, в том числе таких распространенных дисметаболических состояний, как ожирение, метаболіческий синдром (МС) и сахарный диабет (СД) 2-го типа. Установлено, что микроорганизмы, которые живут в кишечнике, играют принципиально важную роль в пищеварении, питании, иммунной регуляции и обмене веществ, способствуя поддержанию метаболіческого гомеостазу. Результаты клинических и эпидемиологических исследований выявили взаимосвязь качественных и количественных изменений состояния микробиоты (дисбиоза) и патофизиологических механизмов развития ожирения, дисглицемии и дислипидемии, влияния на уровень гликемии и чувствительность к инсулину в организме человека. К механизмам, лежащим в основе метаболіческого воздействия микробиоты кишечника, относится действие на секрецию инкретинных, продукцию короткоцепочечных жирных кислот, метаболізм желчных кислот и регуляцию состояния жировой ткани. В обзоре обсуждены особенности взаимосвязи микробиоты кишечника и энтероэндокринной секреции, в частности влияние микробиальных метаболитов на секрецию эндогенного глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), а также эффект лекарственных препаратов группы агонистов рецепторов ГПП-1 на состав и функцию микробиоты. Поскольку кишечная микробиота является одним из факторов, влияющим на секрецию энтероэндокринных пептидов, изменение ее состава может служить потенциальной терапевти-

ческой мишенью для воздействия на развитие ожирения, МС и СД 2-го типа.

Ключевые слова: микробиота кишечника, сахарный диабет 2-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

SUMMARY

The role of the gut microbiota in the regulation of incretin effects

K. O. Shyshkan-Shyshova, O. V. Zynych

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

This review focuses on the analysis of existing literature data on the role of intestinal microbiocenosis as an epigenetic factor in the formation of an organism's phenotype, including such common dysmetabolic conditions as obesity, metabolic syndrome (MS), type 2 diabetes mellitus (DM). It has been established that microorganisms that reside in the intestinal tract play a crucial role in digestion, nutrition, immune regulation and metabolism, contributing to the maintenance of metabolic

homeostasis and well-being. The results of clinical and epidemiological studies have highlighted the relationship between qualitative and quantitative changes in the microbiota (dysbiosis) and pathophysiological mechanisms of the development of obesity, dysglycemia and dyslipidemia, effects on glycemia and insulin resistance in humans. The mechanisms underlying the metabolic effects of the gut microbiota include action on the secretion of incretins, production of short-chain fatty acids, metabolism of bile acids, and regulation of adipose tissue. The review discusses the relationship features between the gut microbiota and enteroendocrine secretion, in particular the influence of microbial metabolites on the secretion of endogenous glucagon-like peptide-1, as well as the effect of GLP-1 receptor agonists on the composition and function of the gut microbiota. Modulation of the intestinal microbiota is probably one of the factors affecting the secretion of enteroendocrine peptides, therefore, the gut microbiota may serve as a potential therapeutic target for the treatment of obesity, MS and type 2 DM.

Key words: intestinal microbiota, type 2 diabetes mellitus, glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

Дата надходження до редакції 15.01.2020 р.